

**ZUR DIAGNOSTISCHEN BEDEUTUNG
DER QUANTITATIVEN QUECKSILBERBESTIMMUNG
IM MENSCHLICHEN KÖRPER
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER MODERNEN UMWELTEXPOSITION**
(Literatur vorwiegend 1957-1966)

von
Hans Peter Hümmer
aus
Unterasbach bei Nürnberg

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

**ZUR DIAGNOSTISCHEN BEDEUTUNG
DER QUANTITATIVEN QUECKSILBERBESTIMMUNG
IM MENSCHLICHEN KÖRPER
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER MODERNEN UMWELTEXPOSITION
(Literatur vorwiegend 1957-1966)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Hans Peter Hümmer

aus

Unterasbach bei Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Wetterer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher - v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1968

Gliederung

EINLEITUNG	S. 8 - 9
I. GEFÄHRDUNG DURCH QUECKSILBER IN DER MODERNEN UMWELT	S. 10 - 20
1. Verwendung in der Medizin und iatrogene Schäden	S. 10
=====	
<u>a. Anwendung lokaler Wirkungen</u>	S. 10
<u>b. Diuretika</u>	S. 12
<u>c. Amalgame</u>	S. 12
<u>d. Szintigraphie</u>	S. 13
<u>e. Sonstige iatrogene Gefährdung</u>	S. 13
2. Berufsexposition	S. 14
=====	
<u>a. Herstellung von Quecksilber und seinen Verbindungen</u>	S. 14
<u>b. Anwendung in Industrie und Wissenschaft</u>	S. 15
<u>c. Anwendung in landwirtschaftlichen Berufen</u>	S. 16
<u>d. Anwendung in der ärztlichen Praxis</u>	S. 16
<u>e. Bestimmungen über die maximale Arbeitsplatzkonzentration</u>	S. 17
3. Quecksilbergefährdung im Alltag	S. 17
=====	
<u>a. Gebrauchsgegenstände, Nahrungsmittel, Fungizide</u>	S. 17
<u>b. Farben und Dämpfe</u>	S. 18
<u>c. Industrieabfälle: Minamata-Krankheit</u>	S. 18
4. Kriminelle Verwendung des Quecksilbers	S. 19
=====	
<u>a. Abtreibung</u>	S. 19
<u>b. Selbstmord und Mord</u>	S. 19
5. Weitere Literatur	S. 20
=====	

III. EINGRIFFE DES QUECKSILBERS IN DEN ORGANISMUS S. 53 - 83

1. Toxizität, Wirkungsmechanismus, Toleranz des Körpers S. 53

=====		
<u>a. Erfahrungen über Grad der Toxizität, Toleranz,</u>	<u>Dosis letalis</u>	S. 53
aa. Metallisches Quecksilber und	anorganische	
	Verbindungen	S. 53
bb. Organische Verbindungen		S. 54
<u>b. Wirkungsmechanismus und Ursachen der Toxizität</u>		S. 55
aa. Eingriffe in den Zellstoffwechsel, Kompen-	sationsmechanismen	S. 55
bb. Chemische Struktur und Toxizität		S. 58
cc. Erhöhung der Toxizität durch medikamentöse	Interferenzen	S. 60
dd. Bedeutung des Aufnahmeweges für die Toxizität		S. 60
ee. Höhe der Dosis, Geschwindigkeit der Aufnahme,	lokale Konzentration	S. 61
ff. Vorschädigung und Toxizität		S. 61

2. Durch Quecksilber verursachte Organschäden und Krankheitsbilder S. 62

=====		
<u>a. Ätiologie, klinischer Verlauf, anatomischer Befund</u>		S. 62
aa. Vergiftung durch Hg-Dämpfe		S. 62
bb. Vergiftung durch anorganische Salze und	Mercurioxyd	S. 66
cc. Nebenwirkungen von Quecksilberdiuretika		S. 71
dd. Alkylquecksilber, Minamata-Krankheit,	Knallquecksilber	S. 75
ee. Phenylquecksilber		S. 77
<u>b. Besondere Reaktionsformen</u>		S. 78
aa. Allergische Reaktionen		S. 78
bb. Akrodynie, Kalomelkrankheit, Polyradiculitis		S. 78
cc. Neurologische Störungen bei Kindern		S. 78
dd. Nephrotisches Syndrom, Proteinurie nach	langdauerndem Kontakt	S. 79

3. Therapeutische und andere Einflüsse auf Vergiftung und Prognose S. 80

=====		
<u>a. Disposition</u>		S. 80
<u>b. Schutzwirkung von Komplexbildnern</u>		S. 81
<u>c. Therapeutische Erfahrungen</u>		S. 81
aa. Traumatische Gewebsinfiltration mit metalli-		S. 81
bb. Akute und subakute Vergiftung	schem Hg	S. 82
cc. Chronische Vergiftung		S. 83
dd. Minamata-Krankheit		S. 83
ee. Akrodynie		S. 83

V. DISKUSSION

S. 140 - 149

1. Faktoren, die bei der quantitativen Hg-Bestimmung zu berücksichtigen sind S. 140

a. Methodische Gesichtspunkte

- aa. Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Methode S. 140
- bb. Ort der Entnahme S. 140
- cc. Flüchtigkeit des Quecksilbers, Einfluß von Mikroorganismen S. 141
- dd. Notwendigkeit gleichzeitiger qualitativer Sicherung S. 141

b. Weitere Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Quecksilbergehaltes S. 143

- aa. Zeitfaktor S. 143
- bb. Gruppen- oder Einzeluntersuchung S. 144
- cc. Funktionsstörung von Organen S. 144
- dd. Dosisabhängigkeit der Nierenkonzentration S. 144

c. Vergleich der lokalen Wirkung mit der Quecksilberkonzentration S. 145

2. Bedeutung der Quecksilberbestimmung für Arbeitsmedizin, Klinik und gerichtsmedizinische Untersuchungen S. 146

a. Nachweis der Exposition S. 146

- aa. Brauchbarkeit der Bestimmung in Urin und Kot S. 146
- bb. Brauchbarkeit der Bestimmung im Blut S. 146
- cc. Bestimmung in sonstigen Körperbestandteilen S. 146

b. Nachweis der pathogenetischen Funktion S. 148

VI. ZUSAMMENFASSUNG S. 150 - 153

VII. Anhang: Chemische Formeln der aufgeführten Quecksilberverbindungen S. 154 - 155

VIII. Literaturverzeichnis S. 156 - 173

Einleitung

=====

Uralt ist die Geschichte des Quecksilbers. Als Heilmittel nannte es Shen Nung, ein chinesischer Arzt (2735 v. Chr.). Um 400 v. Chr. gebrauchte es Hippokrates ebenso wie indische und persische Ärzte. Der Perser Rhazes (850-923 n. Chr.) führte es in Pillenform in die mittelalterliche Therapie ein. Giovanni de Vigo (1450-1525) entdeckte seinen Heilwert bei Syphilis. Paracelsus (1493-1541) empfahl zum gleichen Zweck die innerliche Verwendung, während man seit Thomas Sydenham (1624-1689) wieder die Salbe bevorzugte. Eine andere - auch Shakespeare bekannte - Methode zur Luesbehandlung bestand in der Verdampfung von Zinnober. Erst 1907 fand man mit dem Salvarsan und später Wismut weniger gefährliche Mittel (J u h n 1960; M ø l l e r 1961; B i d s t r u p 1964).

Kalomel diente früher als Abführmittel, Sublimat seit Robert Koch zur Desinfektion. Die diuretische Wirkung des Kalomels kannten spätestens Lazare Rivière (M ø l l e r) und Paracelsus. Später empfahl der englische Arzt William Withering Quecksilberpillen zur Steigerung der Diurese, wie aus seinem "Account of the Foxglove, and some of its Medical Uses" (1785) hervorgeht. Ebenso enthielten die "Guy's Mercurial Diuretic Pills", auch als "Baillie's Pills" oder "Addison's Pills" bezeichnet, neben Digitalis und Scilla Kalomel. Der ungarische Arzt Jendrassik entdeckte 1896 diese vergessene Wirkung des Kalomels neu. Saxl beschrieb 1920 schließlich die diuretische Wirkung des von Zieler 1917 entwickelten Antisyphiliticums Novasurol, mit dem eine neue Ära der Quecksilbertherapie, aber auch der Vergiftungen einsetzte (B o r b é l y 1960; J u h n). Seit dem Ausgang des Mittelalters übertrafen so die iatrogenen Quecksilberschäden bei weitem an Zahl die beruflichen (B o r b é l y), während sich dieses Verhältnis inzwischen sicher umgekehrt hat.

Auch über Quecksilbervergiftungen stammen die ältesten Berichte aus China (754 v. Chr.), 200 Jahre jüngere aus Indien (B e r l i n 1963). Theophrast meinte wohl das Zinnoberbergwerk von Almadén, als er 300 v. Chr. iberischen Zinnober erwähnte; Plinius nannte die chronischen Vergiftungen in diesem Bergwerk "Sklavenkrankheit", und Plutarch forderte, Verbrecher nach Almadén zu schicken. Paracelsus beschrieb (1553) bei Bergleuten aus Idria die gleiche Erkrankung (B o r b é l y; B ä u m l e r und R i p p s t e i n 1963; B e r l i n). Ausführliche Beschreibungen über die Quecksilbervergiftung lieferten in Deutschland Ullrich Ellenbog (1524) und in Frankreich Jean Fernel (1557)(G o l d w a t e r 1957). Antoine de Jussieu beobachtete die Symptomato-

logie der Vergiftung in Almadén (1721), Bernardo Ramazzini um 1700 bei Minenarbeitern, Feuervergoldern, Spiegelararbeitern und als Wirkung der Quecksilbersalben. Eine klassische Arbeit über den "konstitutionellen Merkurialismus" verfaßte Adolph Kussmaul (1861), der seine Untersuchungen an Spiegelararbeitern aus Nürnberg, Fürth und Erlangen durchgeführt hatte; er unterschied bereits zwischen akuter und chronischer Vergiftung (B e r l i n; B o r b é l y). Im 17. Jahrhundert erfanden französische Hutmacher ein Verfahren, um Tierhaare mittels Mercuronitrat filzfähig zu machen. Knallquecksilber dient seit 1830 als Zündsubstanz für Sprengstoffe. Die ersten Alkylquecksilbervergiftungen sollen 1863 im St. Bartholomew's Hospital in London beobachtet worden sein (B o r b é l y).

Auch Unfälle durch Quecksilber haben eine lange Geschichte: 1810 meldeten Zeitungen eine Massenvergiftung durch Verdampfung metallischen Quecksilbers an Bord H.M.S. Triumph (E a r l e s 1964).

Den Quecksilbergehalt des menschlichen Körpers soll erstmals der Ungar Felletár untersucht haben; er fand seit 1877 wiederholt in Leichenteilen dieses Metall, ohne daß eine Quecksilberexposition bekannt gewesen wäre (B o d n á r, S z e p und W e s z p r é m y 1939). Ludwig und Zillner gaben 1890 den Quecksilbergehalt menschlicher Organe in 8 Fällen tödlicher Vergiftung an (S o l l m a n n und S c h r e i b e r 1936). Stock entwickelte erstmals Bestimmungsmethoden, die hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit auch modernen Ansprüchen weitgehend genügen (P r o k o p 1966). Er gab auch durch seine Behauptung, Amalgamplomben könnten zu Vergiftungen führen, Anlaß zur Untersuchung kleinster Expositionen und leichtester Vergiftungen (B o r b é l y 1960).

Insbesondere in den letzten Jahren hat die Literatur zum Thema der Quecksilbervergiftung einen außerordentlich großen Umfang erreicht entsprechend der zunehmenden Bedeutung, die das Quecksilber in Alltag und Industrie gewinnt. Mit Recht versucht man also, die quantitative chemische Bestimmung in Körperbestandteilen zur Frühdiagnose ebenso wie zum Nachweis der zurückliegenden Exposition heranzuziehen. Erst die endgültige Klärung des Quecksilberstoffwechsels und seiner Beziehungen zum klinischen und pathologisch-anatomischen Bild der Vergiftung werden es ermöglichen, die chemische Analyse gezielt als diagnostisches Hilfsmittel einzusetzen: Uralt ist die Geschichte dieses Metalls, aber voller Lücken sind unsere Erfahrungen.

I. GEFÄHRDUNG DURCH QUECKSILBER IN DER MODERNEN UMWELT (Literaturüberblick)

1. Verwendung in der Medizin und iatrogene Schäden

=====

a. Anwendung lokaler Wirkungen

Die bakterizide oder bakteriostatische Wirkung verschiedener Quecksilberverbindungen dient heute besonders zur Behandlung dermatologischer Affektionen. Aber auch in Augenheilkunde, Chirurgie und Gynäkologie sind quecksilberhaltige Antiseptika in Gebrauch, ohne daß in der Regel toxische Nebenwirkungen auffallen, wie z.B. die Wundbehandlung mit Merfen (Phenylhydrargyrum boricum) (G y c h a 1959; M a g i s t r i s 1961) oder die Bekämpfung der Trichomonadenkolpitis oder auch des bakteriellen Fluors mit Gyne-Merfen-Globuli (K i r c h h o f 1960) zeigt. Dagegen erkrankte eine 65jährige Frau schwer mit vorübergehenden Schocksymptomen, blutigen Stühlen, Erbrechen und Hämaturie nach der Operation eines malignen Nierentumors: Zur Vernichtung zurückgebliebener Krebszellen war die Wunde mit 200 ml einer 0,2%igen Sublimatlösung gespült worden. (R o y l e 1964). Ein Säugling schied wässrige grüne Stühle aus, nachdem die stillende Mutter 8 Tage lang die Brustwarzen mit einer Sublimatlösung (1:2000) desinfiziert hatte. (H u n t 1966).

Hydrargyrum praecipitatum album, Hg (NH₂)Cl: Als Folge etwa der Psoriasistherapie mit ammoniakalischer Quecksilbersalbe trat wiederholt das nephrotische Syndrom auf (C a m e r o n und T r o u n c e 1965); leichtere Störungen - wahrscheinlich auch der Leberfunktion - lassen sich während dieser Therapie relativ häufig durch Laboruntersuchungen nachweisen (Y o u n g 1960).

Unguentum hydrargyri cinereum, graue Salbe: Die feine Verteilung auf der Hautoberfläche ermöglicht einerseits eine direkte Resorption des metallischen Quecksilbers, andererseits Verdampfung und Aufnahme durch die Lungen (H e r b s t, O l i s c h e r, W i e c h e r t und K l ö c k i n g 1963). Nach intrarektaler Applikation bei einem kleinen Mädchen traten charakteristische Symptome einer Vergiftung durch metallisches Quecksilber (Polyneuritis, Enzephalopathia mercurialis) neben einem abortiven Akrodyniesyndrom auf (S t u t t e und G r o h 1961). Als Indikation gelten auch heute noch in einzelnen Fällen Lues und Entmarkungs-enzephalomyelitis (H e r b s t, O l i s c h e r, W i e c h e r t und K l ö c k i n g).

Methylmercurithioacetamid, $\text{CH}_3\text{-Hg-SCH}_2\text{-CONH}_2$: Tsuda, Anzai und Sakai (1963) sowie Okinaka, Yoshikawa, Mozaï, Mizuno, Terao, Watanabe, Ogiwara, Hirai, Yoshino, Inose, Anzai und Tsuda (1964) beobachteten das Auftreten typischer Alkylquecksilbervergiftungen nach Gebrauch dieser Verbindung zur Therapie dermatologischer Pilzinfektionen. Das Krankheitsbild hatte große Ähnlichkeit mit der in Japan beschriebenen Minamata-Krankheit.

Phenylmercurinitrat: Die als Konservierungsmittel für Augentropfen weitverbreiteten Phenylquecksilberverbindungen können bei längerem Gebrauch zu einer Pigmentierung der vorderen Linsenkapsel (Mercuria lentis) führen. (Abrams 1963), wie sie auch sonst bei chronischer Quecksilberexposition vorkommt; klinisch scheint diese Veränderung ziemlich bedeutungslos zu sein, obwohl sie auch schon als Zeichen chronischer Vergiftung gedeutet wurde. Phenylquecksilberverbindungen reizen lokal nur wenig, ihre bakterizide Wirkung soll auf dem Phenylmercurion beruhen (Möller 1961).

Verwechslungen und Unfälle: Zwei Fälle von Oxycyanidvergiftung gibt Montaldo (1964) an: Eine Schwester gab zwei Patienten vor einer Operation statt Bismutum subnitricum und Opium versehentlich Mercurioxycyanid (Hydrargyrum oxycyanatum); sie starben nach sieben bzw. zehn Tagen. Ähnlich gab ein Arzt nach einer Geburt der Hebamme eine Tablette Oxycyanid mit dem Auftrag, sie in Wasser aufzulösen. Diese - etwas schwerhörig - veranlaßte stattdessen die Wöchnerin, die Tablette zu schlucken. Bei dem Versuch einer Blasenspülung mit Oxycyanid perforierte ein Arzt die Harnröhre, so daß die Giftlösung in das Bauchfettgewebe eindrang; der Kranke starb nach drei Tagen an der Vergiftung (Bonciu und Petrovici 1962).

Jacobziner und Raybin (1963) schildern den Fall einer 23jährigen Frau, die versehentlich statt Aspirin 6 Sublimatpillen geschluckt hatte und daran starb.

Selbstbehandlung: Wilson (1966) berichtet über einen Mann (77 Jahre alt) mit aplastischer Anämie, der 33 Jahre lang Hydrargyrum cum creta in Tablettenform eingenommen hatte, sonst aber keine Schäden aufwies. Die Gesamtmenge an Quecksilber, die er so aufgenommen hatte, wurde mit 360 g errechnet. Der Grund für diese Selbstbehandlung war die Vermutung, er könne Lues haben.

Auch ein 21jähriger Mann glaubte, er sei an Syphilis erkrankt: Er hatte nämlich einen "volksaufklärenden" Film gesehen. Deshalb injizierte er sich mit einer selbstgebastelten Kanüle

Thermometerquecksilber in den Arm (i.m. oder s.c.) und starb nach mehreren Monaten an akuter Leberdystrophie (P r e s s e r und F l o r a n g e 1954).

Allergie: Bei 500 Ekzemkranken fiel ein Test mit 0,1%iger Sublimatlösung in 15,9 %, mit 2%iger Praezipitatsalbe in 16,8 % der Fälle positiv aus (H a r t u n g 1965).

b. Diuretika

Nierenschädigung: Eine der wichtigsten Kontraindikationen gegen die Verwendung quecksilberhaltiger Diuretika ist die Verminderung der exkretorischen Nierenfunktion; Mißachtung dieses Verbots führte wiederholt zum Tod durch Nierenversagen. Zu den Diuretika, denen quecksilberbedingte Nierenschädigung vorgeworfen wird, gehören Merbaphen, Mersalyl, Mercupurin, Diurgin, Meralluride, Mercurophyllin, Mercaptomerin und Chlormerodrin. Klinisch manifestiert sich diese Wirkung als akute tubuläre Insuffizienz (akute tubuläre Nephrose bzw. Nekrose) oder als nephrotisches Syndrom (F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r 1962). Nach Z o l l i n g e r (1955) sowie R e i n w e i n und A n s c h ü t z (1961) liegt wenigstens in einem Teil dieser Nephrose-Fälle die früher für idiopathisch gehaltene Lipoidnephrose vor.

Nekrosen: Nach längerem Gebrauch von Salyrgan, später Mercurhydrin, kam es bei einem 56jährigen Mann zu einer ungewöhnlichen Quecksilberstomatitis. Schlechte Mundpflege und sekundäre Infektion ermöglichten fortschreitende Nekrosen im Bereich der Wange (R a h i m o und S h i m a s a k i 1960). M o e s c h l i n (1964) zitiert ähnliche Fälle.

Selbstversuch eines Arztsöhnes: Ein 13jähriger Junge - schwieriges Kind unter ständiger psychiatrischer Beobachtung - injizierte sich selbst zwei Ampullen zu je 10 ml Neomersyl (entsprechend 2 g Mersalyl oder 790 mg Hg), die er aus der Arzttasche seines Vaters entwendet hatte. Die klinisch diagnostizierte akute tubuläre Nekrose heilte vollständig aus (S c o t t 1964).

c. Amalgame

Zahnamalgame sind Legierungen aus Mischkristallen und intermetallischen Verbindungen, die aus dem plastischen allmählich in den festen Aggregatzustand übergehen. Kupfer-Hg-Amalgame,

die freies Quecksilber enthalten, sind kaum mehr gebräuchlich, während sich die Kombination Silber-Zinn-Hg bestens bewährt hat: Die Abgabe des Quecksilbers erfolgt, wenn überhaupt, in chemisch kaum mehr nachweisbarer Menge. Für Intoxikationen auf diesem Weg bestehen keine Beweise, dagegen sind allergische Reaktionen denkbar (Spreng 1963; Küh l 1966). Die schnellere Korrosion des Kupferamalgams führt oft schon innerhalb eines Jahres zu sichtbaren Veränderungen (Küh l).

d. Szintigraphie

Die Gefahr für den exponierten Menschen besteht hier weniger in den minimalen Quecksilberdosen als in der möglichen Strahlenbelastung. Als Isotope stehen Hg ¹⁹⁷ und Hg ²⁰³ zur Verfügung mit Halbwertszeiten von 2,7 bzw. 47,9 Tagen. Entsprechend ist die Strahlenbelastung durch Hg ¹⁹⁷ geringer (Altenbrunn, Andrysek, Schleicher und Herzmann 1965). Als Testsubstanzen dienen markierte organische Quecksilberdiuretika wie Neohydrin oder Mersalyl, versucht wurde auch Sublimat. Diagnostisch lassen sich beurteilen Nierenfunktion und -tumoren (Hennig, Woller und Kirsch 1965; Altenbrunn, Andrysek, Schleicher und Herzmann; Degrez, Raynaud und Kellershohn 1962; Hengst 1965), Hirntumoren (Mundinger und Gerhard 1963; Kwicala 1965; Hengst 1965), Milzfunktion (Wang, Westermann und Heinle 1965; Kuba, Knoll, Husak, Charamza, Wiedermann und Krc 1965). Versucht wurde auch die Szintigraphie von Myokardinfarkten (Carroll, Cafruny und Bartlett 1963) und Lungeninfarkten (Quinn, Whitley, Hudspeth und Watts 1964).

e. Sonstige iatrogene Gefährdung

Embolie bei Blutentnahme zur Gasanalyse: Buxton, Hewitt, Gadsden und Bradham (1965) fanden bei 1.063 Patienten, denen zur Gasanalyse Blutproben, teilweise über einen Herzkatheter, entnommen worden waren, 9 Fälle (= 0,89 %) von röntgenologisch nachweisbarer Metallembolie. Versehentliche Quecksilberinjektion bei arterieller Blutentnahme führt zum Verschluss kleiner Arterien; bei Entnahme aus Venen gelangt das Metall in Lungen- und periphere Arterien. Im Laufe von Jahren wird es wahrscheinlich oxydiert und verschwindet aus dem Kreislauf; vorübergehende toxische Symptome wurden beobachtet.

Magendarmsonde: L a r s e n, S a w y e r, S a w y e r und S a l i b a (1963) beschreiben Fälle, in denen metallisches Quecksilber, das zur Beschwerung von Miller-Abbot-Sonden diente, aus dem zerbrochenen Behälter ausgelaufen war und durch frische Darmanastomen in die freie Bauchhöhle gelangte. Das resultierende klinische Syndrom bestand in Obstruktionsileus, Leukozytose, Fieberzacken, Abzeß- und Fistelbildung. Röntgenologisch ließ sich das Metall in der freien Bauchhöhle nachweisen.

2. Berufsexposition

=====

a. Herstellung von Quecksilber und seinen Verbindungen

Bergleute: Die Vergiftung bei Bergbau und Verhüttung ist durch sorgfältige Kontrollmaßnahmen heute stark zurückgedrängt (M o e s c h l i n 1964); allerdings traten auch in neuerer Zeit noch Fälle auf in Almadén, Idria, Monte Amiata (Toscana) und andernorts (B o r b é l y 1960).

Verschiedene Verbindungen: Bei neun Arbeitern eines Betriebes fanden sich bei einer Kontrolluntersuchung wesentlich höhere Blutquecksilberwerte als je zuvor: Nachforschungen ergaben, daß sie 2 Monate lang mit der Herstellung und Verpackung eines Salzes von Methoxyäthyl-Hg-Chlorid beschäftigt gewesen waren (G o l d w a t e r, L a d d und J a c o b s 1964). Ein 39jähriger Arbeiter hatte 4 1/2 Monate lang Dämpfe von metallischem Hg und Diaethylquecksilberstaub eingeatmet; er starb nach 5tägigem Klinikaufenthalt (A s c h b e l und T r e t j a k o w a 1958). Ein 29jähriger Mann bereitete etwa sechs Wochen lang Äthyl-Hg-Chlorid, als er plötzlich Sprach-, Seh- und Gangstörungen bekam. Sein Zustand verschlimmerte sich ständig, er verlor schließlich das Bewußtsein und starb vier Monate nach Beginn der Symptome. Ein anderer, 35jähriger Mann hatte etwa 1 Jahr lang verschiedene Quecksilberverbindungen hergestellt, in den letzten sechs Wochen Diaethyl- und Äthyl-Hg-Chlorid; jetzt wurden Seh- und Sprachstörungen, Inkoordination der Muskelbewegungen und Gangstörungen beobachtet. Quecksilbervergiftung wurde ebenso diagnostiziert bei einem Dreißigjährigen, an dessen Arbeitsplatz organische Fungizide unter Verwendung von Phenyl-Hg-Acetat zubereitet worden waren. Ein 42jähriger Mann schließlich fiel auf durch Reizbarkeit, Störungen des seelischen Gleichgewichts und Tremor nach sechsmonatiger Quecksilberchloridexposition (B r o a d h u r s t 1966). Auch bei Knallquecksilberarbeitern fanden sich schon typische Hg-Schäden oder allergische Hauterscheinungen (B o r b é l y 1960).

b. Anwendung in Industrie und Wissenschaft

Elektroindustrie, physikalische Instrumente, Laboratorien:

Thermometer- oder Barometerarbeiter sind gefährdet durch traumatische Gewebsinfiltration (Ehrhardt und Sonntag 1964) oder chronische Vergiftung (Broadhurst 1966), die eventuell von Mercuria lentis begleitet sein kann (Abrams 1963). Durch einen Brand verdampften in einem Betrieb, in dem Quecksilberdampflampen hergestellt wurden, 30 bis 35 kg Hg. Nach Wiederaufnahme der Arbeit traten Vergiftungserscheinungen bei einem Arbeiter und einem Ingenieur hervor (Dupont, Denimal und Gomez 1961). Neun von zwölf Glasbläsern, die Leuchtstoffröhren (Argon-Quecksilber) anfertigten, wiesen Tumor oder Erethismus auf (Lob). Bei der Produktion von Kohlebürsten für die Elektroindustrie unter Verwendung eines Kupferamalgams konnte in einem Betrieb Quecksilber außer durch Inhalation (Luftkonzentration zwischen 1 und 7,5 mg Hg/m³) auch durch Hautabsorption oder durch den Mund aufgenommen werden: Zahlreiche Beschäftigte zeigten Stomatitis, Tremor, Persönlichkeitsveränderungen etc. (Benning 1958). Auch bei der Herstellung von elektrischen Kontrollgeräten, Quecksilberunterbrechern, Vakuumpumpen, Elektrolytzellen (Mercurioxyd-Anoden) (Broadhurst 1966, Bidstrup 1964), Trockenzellbatterien (Goldwater 1957) etc. werden Quecksilber oder seine Salze und Oxyde verwendet und Vergiftungen beobachtet. In einer Fabrik, in der alte Flugzeugbatterien, die Zink-Hg-Amalgam enthielten, ersetzt wurden, übersah man die Entstehung von Hg-Dampf (1,0 bis 2 mg Hg/m³). Sieben von fünfundzwanzig Arbeitern mußten mit ernstesten Vergiftungserscheinungen ins Krankenhaus gebracht werden (Tami, Bornstein, Behar und Chwat 1964). Diserens (1965) berichtete über Kontrolluntersuchungen zur Quecksilberexposition in Laboratorien und Instrumentenreparaturwerkstätten einer Petroleumgesellschaft.

Hut- und Textilindustrie: Da in den letzten Jahren das Mercuronitrat in den meisten Ländern aus dem Filzungsprozeß verboten wurde (Nothdurft 1959), dürfte diese Gefahrenquelle bald keine Bedeutung mehr haben. Cocuzza und Paololetti (1965) berichteten über Hypertonie und Arteriosklerose bei Hutmachern, die wahrscheinlich direkt mit der chronischen Vergiftung zusammenhingen. Caffi und Stra-neo (1961) wiesen bei einer Arbeiterin Metallimprägnation der Linsenkapsel und hinteren Hornhautfläche nach. Auch die meisten Untersuchungen zur Festsetzung von MAK-Werten für Hg-Dampf wurden in der Hutindustrie durchgeführt. Hartung (1965) stellte acht Ekzemerkrankungen bei 150 Näherinnen einer Fabrik fest, in der mit Phenylmercuriacetat oder -oleat imprägnierte Zeltplanen, Hollywoodschaukeln etc. verarbeitet wurden.

Sonstige Industrien: Ein Brauereiarbeiter, der sechs Jahre lang in einem Gärkeller beschäftigt gewesen war, wies Tremor manuum, Sprachstörungen, Erethismus, Bewegungsverzögerung und leicht asymmetrische Sehnenreflexe auf: Im Gärkeller herrschten Luftquecksilberkonzentrationen zwischen 0,4 und 1,0 mg/m³. Ursache waren die Quecksilberventile der Biertanks, durch die das freigesetzte CO₂ entwich (B r u u s g a a r d 1958). In einem Bergwerk verursachte die Imprägnation der Stützbalken mit Sublimat eine chronische Massenvergiftung (B o r b é l y 1960). Überbleibsel einer vergangenen Zeit war wohl ein Feuervergolder mit chronischer Quecksilbervergiftung (S m i t h und M i l l e r 1961): Zur Vergoldung des Silbers diente früher Quecksilber-Gold-Amalgam.

c. Anwendung in landwirtschaftlichen Berufen

Fungizide zur Saatdesinfektion wurden erstmals 1915 in Deutschland eingeführt. Ihr Anwendungsbereich hat sich seither auch auf Farben-, Papierindustrie u.a. ausgedehnt (U l f v a r s o n 1962; W h i t e h e a d 1965). Die ersten zu diesem Zweck verwendeten organischen Quecksilberverbindungen waren Hydroxyphenyl-Hg-Salze, später kam Akloxyäthyl- und Alkylquecksilber auf den Markt. Insbesondere die Methyl-Hg-Salze gelten jetzt als wirksame Biozide (U l f v a r s o n). Bei Auftragen von 100 g Ceresan-Trockenbeize (Bayer) auf 1 Zentner Saatgut müssen 0,262 bis 0,525 g als nicht haftend betrachtet werden; zusammen mit der feinen Verteilung erklärt dies die Gefahr der Einatmung quecksilberhaltigen Staubes (K ä h l e r 1960).

d. Anwendung in der ärztlichen Praxis

Eine Hilffschwester stieß sich beim Herunterschlagen eines Fieberthermometers die Spitze in den Zeigefinger, wobei das Instrument zerbrach und Quecksilber ins Gewebe gelangte. Die einzige Folge waren rezidivierende Entzündungserscheinungen (E h r h a r d t und S o n n t a g 1964). Aus der älteren Literatur ist ein ganz ähnlicher Fall bekannt, wobei aber hartnäckige Erscheinungen wie Schmerzen in der Lebergegend, Magendarmbeschwerden, Brennen der Mundschleimhaut, Rückenschmerzen und Albuminurie anhielten, bis der Finger nach 7 Monaten abgesetzt wurde (P r e s s e r und F l o r a n g e 1954).

Bei der Herstellung von Kupferamalgame ist die Gefährdung wesentlich größer als bei der Bereitung von Silberamalgame in der zahnärztlichen Praxis; im Falle des Kupferamalgame müssen die Metallkügelchen erhitzt werden (N i x o n und

Smith 1965). Preussner, Klöcking und Bast (1963) führten chronische Intoxikationserscheinungen bei einem Zahnarzt und seiner Helferin auf unvorsichtiges Hantieren mit Amalgamen zurück.

e. Bestimmungen über die maximale Arbeitsplatzkonzentration

Die heute in den meisten Ländern vorgeschriebene MAK für metallisches bzw. anorganisches Quecksilber von $0,1 \text{ mg/m}^3$ Luft und für organische Verbindungen von $0,01 \text{ mg/m}^3$ Luft wurde 1959 vom "International Symposium on Maximum Allowable Concentration Values" in Prag vorgeschlagen (Berlin 1963). In der Sowjetunion wurde der toxische Schwellenwert für metallisches Hg festgesetzt auf $0,010 \text{ mg Hg/m}^3$ Luft und für Mercurichlorid auf $0,100 \text{ mg/m}^3$ (Kudsk 1965 a). Die Zuverlässigkeit der angegebenen Werte insbesondere für Phenylquecksilber und anorganisches Hg wird von manchen Autoren stark angezweifelt (Berlin 1963; Goldwater, Jacobs und Ladd 1963; Gage 1964; Nothdurft 1959).

3. Quecksilbergefährdung im Alltag

=====

a. Gebrauchsgegenstände, Nahrungsmittel, Fungizide

Quecksilber findet sich in Zahnbürsten, empfängnisverhütenden Pasten, Luftfiltern und Farben ebenso wie in Nahrungsmitteln (bis $0,01 \text{ mg Hg/100 g}$ Frischsubstanz) (Jacobs und Goldwater 1965). Eihnererier können ungewöhnlich viel Hg enthalten, wenn das Huhn mit Fungiziden behandeltes Futter bekam (Clarks on 1965). Durch den Genuß von Saatweizen, der mit dem Fungizid "Agrosan GN" behandelt worden war, erlitten 1961 etwa 100 Menschen in Pakistan schweren Schaden. Vier von vierunddreißig in ein Krankenhaus aufgenommenen Personen starben (ul Haq).

Ein Kind hatte sich Gesicht, Mund und Hände mit dem Saatbeizmittel "Fungitox" (Quecksilberphenyllessigsäure) bestreut. In der Folge traten tonische Anfälle, Tremor der oberen und unteren Extremität, Seh- und Gangstörungen, Hör- und Sprachstörungen, Unruhe und Erregbarkeit auf, also ein Krankheitsbild, das teilweise an Alkylquecksilbervergiftungen erinnert (Gościnińska 1965).

Akrodynie: Kalomelhaltige Arzneimittel, Zahnpulver, Puder gegen Windelausschläge, Windelwaschmittel, Mundwasser und sonstige Hg-haltige Substanzen können erfahrungsgemäß die meist als neuroallergische Reaktion gedeutete Feersche Krankheit auslösen (Dathan und Harvey 1965; Mac Gregor und Rayner 1964; Blattner 1964; Borbély 1960; Obura 1965; Stutte und Groh 1961; Moeschlin 1964).

b. Farben und Dämpfe

Ein 5jähriger Junge, der seiner Mutter beim Tünchen eines Zimmers mit quecksilberhaltiger Farbe geholfen hatte, erkrankte mit typischen Akrodyniesymptomen (Schmerzen in Bauch, Gelenken und Extremitäten, Reizbarkeit, Photophobie, vermehrtem Schwitzen, Schuppung und Rötung der Hände etc.) (Hirschman, Feingold und Boylen 1963). Ein 2jähriger Junge erkrankte nach Kontakt mit fäulnishemmender Bootsfarbe - wahrscheinlich Staubinhalation und Ingestion - an Stomatitis, Laryngitis, Tracheobronchitis und vorübergehender Nierentubulusschädigung (Schrage 1964).

Eine Frau hatte den Gasofen mit einer quecksilberhaltigen Farbe gestrichen und übernachtete anschließend mit ihren drei Kindern in der kleinen Wohnung: Alle vier Personen erkrankten an akuter Quecksilberdampfvergiftung, nur die Mutter überlebte (Matthes, Kirschner, Yow und Brennan 1958; Teng und Brennan 1959). Das gleiche Schicksal traf mehrere Säuglinge, als eine Hg-Dampf-Lampe zerbrochen war; zwei davon starben (Lorenz 1957). Über metallisches Hg als gefährliches Kinderspielzeug berichteten Gädke und Heuver (1962) sowie Sher und Neff (1964).

c. Industrieabfälle: Minamata-Krankheit

Seit 1953 trat in der Umgebung der Bucht von Minamata in Japan ein eigenartiges neurologisches Krankheitsbild auf, daß große Ähnlichkeit mit Alkylquecksilbervergiftungen hatte und meist zum Tode führte. Die größte Zahl von Fällen brachte das Jahr 1956. Als man die Erkrankung auf den Genuß von Meerestieren zurückgeführt und den Fischfang in der Bucht von Minamata verboten hatte, nahm die Häufigkeit der Erkrankung schlagartig ab. Seit einigen Jahren nimmt man einen Zusammenhang mit quecksilberhaltigen Industrieabfällen an, die von den Meerestieren aufgenommen werden. Dafür spricht insbesondere der Nachweis großer Quecksilbermengen im Körper der Tiere und

betroffenen Menschen (Kurland, Faro und Siedler 1960; Tokuomi, Okajima, Kanai, Tsunoda, Ichiyasu, Misumi, Shimomura und Takaba 1961). Wahrscheinlich gibt es auch eine unter dem Bild der cerebralen Kinderlähmung verlaufende pränatal erworbene Form (Matsumoto, Koya und Takeuchi 1965).

4. Kriminelle Verwendung des Quecksilbers

=====

a. Abtreibung

Endometrium und Vaginalschleimhaut bilden insbesondere in der Gravidität wegen vermehrter Durchblutung und Gewebsauflockerung einen optimalen Weg für die Absorption löslicher Quecksilbersalze. In zwei Fällen, bei einer 22jährigen und einer 25jährigen Frau, verliefen Abtreibungsversuche - wahrscheinlich mit Sublimat - tödlich (Lambusta und Guardabasso 1961). Auch Stejskal (1965) gab einen Fall von Abtreibung durch Sublimat an.

Eine 37jährige Krankenwärterin, eingewiesen wegen Fieber und Metrorrhagien seit zwei Tagen, bot die Zeichen einer schweren progressiven Hepatopathie und Nephritis mit Oligurie. Am zehnten Tag der Behandlung erlag sie einem Gefäßkollaps: Zwei Stunden zuvor hatte sie Abtreibungsmanipulationen durch Injektion von Merfen eingestanden, leider ohne Weg der Injektion und Umfang des Erfolgs anzugeben (Guilhem, Pontonnier und Fournie 1956).

b. Selbstmord und Mord

Ein Patient nahm sich das Leben durch Injektion einer Sublimatlösung in den Oberschenkel (Matusiak, Cefola, dal Cortivo und UMBERGER 1964).

Keinen Erfolg brachte in einem anderen Fall das Verschlucken metallischen Quecksilbers (Schulze 1958). Dagegen starb ein Laborgehilfe, der sich in suizidaler Absicht 1 oder 2 ml Quecksilber in einen Unterarm injiziert hatte; hier war es zu einer Quecksilberembolie gekommen, die den Verlauf wahrscheinlich bestimmte (Johnson und Koumides 1966). Sollmann (1957) berichtete über einen versuchten Selbstmord durch i.v. Injektion von 2 g metallischen Quecksilbers: Dieser Patient erlitt nur vorübergehend eine

subakute Vergiftung und lebte dann noch 10 Jahre lang - von gelegentlichen Diarrhoen abgesehen - in guter Gesundheit. P r e s s e r und F l o r a n g e (1954) fanden auch in der älteren Literatur zwei Fälle dieser Art: Eine Frau zeigte zunächst heftige Intoxikationserscheinungen, eine andere bekam nur eine Pneumonie und Pleuritis. Beide Patienten überlebten.

Mordfälle, in denen Quecksilber eine Rolle spielte, wurden in den letzten Jahren und Jahrzehnten nur ganz vereinzelt beschrieben. So veröffentlichte T h o m a s (1953) einen Sublimatmord per vaginam. B u t t und S i m o n s e n (1950) erwähnten einen geisteskranken Chemiker, der seine Frau beschuldigt hatte, ihn mit Sublimat vergiftet zu haben; der Hg-Gehalt seiner Organe genügte den Gutachtern aber nicht zum Nachweis des Mordes. Zusammenstellungen über Vergiftungsfälle aus der Tschechoslowakei brachten - freilich ohne nähere anamnestiche Angaben - auch S t e j s k a l sowie V á l e k (1965).

5. Weitere Literatur

=====

Aufgabe eines Literaturüberblicks zum Thema der Quecksilberexposition konnte es in diesem Rahmen nicht sein, sämtliche in neuerer Zeit erschienenen Arbeiten zu diesem Thema, deren Zahl allein in den letzten Jahren in die Hunderte geht, zusammenzufassen; dagegen erschien es als angebracht, an die vielfältigen Vergiftungsquellen zu erinnern, die beim gerichtlichen oder gewerbemedizinischen Nachweis der Quecksilbervergiftung heute zu erwägen sind und als mögliche Ursachen für den Quecksilbergehalt der menschlichen Organe in Frage kommen. Ausführliche Literaturüberblicke zur Exposition finden sich z.B. in den Arbeiten von K u r l a n d, F a r o und S i e d l e r (1960) sowie B i d s t r u p (1964)-

II. STOFFWECHSEL: MECHANISMUS UND ORGANVERTEILUNG

1. Aufnahme des Quecksilbers

=====

Als Eintrittspforten in den Organismus kommen für das Quecksilber in Frage: Atemwege (Dampf und fein verteilter Staub), Haut (Quecksilbersalben etc.), Verletzungen, Conjunktiven und alle Schleimhäute. Für eine Haftung oder vielleicht sogar lokale Absorption durch Hautanhangsgebilde scheinen die Ergebnisse von Nixon und Smith (1965) zu sprechen, die bei 20 mindestens 2 Jahre lang mit der Amalgamherstellung beschäftigten Zahnarthelferinnen in den Fingernägeln etwa die siebenfache Quecksilberkonzentration wie in den Zehennägeln und im Kopfhaar den vierfachen Wert im Vergleich zum Achselhaar fanden; die Konzentrationen in den weniger exponierten - Zehennägeln und im Achselhaar entsprachen außerdem größenordnungsmäßig den bei 26 nicht bewußt exponierten Kontrollpersonen festgestellten Werten (s. Tab. XXXVIII, S.112). Mit einer Ausscheidung durch den Schweiß oder systematisierten Ablagerung lassen sich diese Unterschiede zwischen geschützten und exponierten Hautanhangsgebilden wahrscheinlich nicht erklären.

Auch die Quecksilberpigmentation der Linsekapsel des Auges (Mercuria lentis) könnte auf einer lokalen Absorption beruhen (Abrams 1963). Die einzige wahrscheinlich veröffentlichte Quecksilberbestimmung in der Linse eines solchen Patienten aus dem Jahre 1946 ergab "weniger als 5 Gamma" (Abrams; Methode nicht angegeben).

Mit der Nahrung sollen täglich etwa 5 bis 20 Mikrogramm Quecksilber aufgenommen werden (Moeschlin 1964).

a. Resorption durch Haut und Schleimhäute

Daß die Haut als Eintrittspforte eine Rolle spielen kann, zeigt vielleicht die Tatsache, daß Arbeiter, die mit Quecksilberverbindungen beschäftigt sind, trotz kontrollierter niedriger Luftkonzentrationen Vergiftungssymptome aufweisen können (Goldwater 1957). Friberg, Skog und Wahlberg (1961) wiesen diese Möglichkeit an Meer-schweinchen mit markiertem Sublimat und Methyl-Hg-Dicyandiamid nach: Die maximale Resorption aus der aufgetragenen Substanz erfolgte bei der Konzentration von 16 mg Hg/ml, bei höheren Konzentrationen nahm sie ab, um bei 48 mg Hg/ml ganz aufzuhören! Innerhalb von 5 Stunden wurden bis zu 6 % des applizierten Quecksilbers aufgenommen:

Ob bei Schmierkuren mit der "grauen Salbe", die ja metallisches und somit bei Zimmertemperatur flüchtiges Quecksilber enthält, der Weg durch die Haut gegenüber der Lungenaufnahme von größerer Bedeutung ist, erscheint als fraglich, da Herbst, Olischer, Wiechert und Klöckking (1963) nicht nur bei Schmierkurpatienten, sondern auch deren im gleichen Raum liegenden Mitpatienten deutlich erhöhte Quecksilberwerte in Blut und Ausscheidungsprodukten während und nach Behandlung fanden. Über die chemische Form der Aufnahme elementaren, flüssigen Quecksilbers oder wasserunlöslicher Verbindungen durch die Darmschleimhaut steht fest, daß zunächst - z.B. durch Oxydation - eine Umwandlung in diffusible Ionen oder Verbindungen erforderlich ist, während einfache und komplexe Salze sonst ohne weiteres resorbiert werden (Möller 1961). Auch organische Verbindungen des Quecksilbers erscheinen zunächst unverändert im Kreislauf (s.u.).

b. Aufnahme durch die Lunge

aa. Menge der Retention. Die Frage, welcher Prozentsatz des in Dampfform eingeatmeten Quecksilbers in den Atemwegen retiniert wird, hängt wahrscheinlich eng zusammen mit Ort und Mechanismus der Aufnahme. Literaturangaben über den Grad der Retention, der sich aus den Quecksilberkonzentrationen der je Zeiteinheit ein- und ausgeatmeten Luft ergibt, schwanken für den Menschen zwischen 15 und fast 100 % (Gage 1961).

Teisinger und Fiserova-Bergerova (1965) führten folgendes Experiment durch: Versuchspersonen inhalierten sieben Stunden lang Luft mit einer Quecksilberkonzentration von etwa $0,1 \text{ mg/m}^3$, in einem Fall $0,2 \text{ mg/m}^3$.

Tab. I (nach Teisinger und Fiserova-Bergerova)

Versuchs- person	Inspirations- luft mg Hg/m^3	Expirations- luft mg Hg/m^3	Retention (%)	Minutenvolu- men l/min.
J.J.	0,113	0,026	75	12,8
A.R.	0,112	0,023	79	10,7
D.V.	0,110	0,026	76	7,5
Z.H.	0,107	0,026	76	10,1
Z.H.	0,202	0,052	74	9,7

Bei Inspiration durch die Nase und Expiration durch den Mund betrug die durchschnittliche Quecksilberdampfretention 76 %. Dieser Prozentsatz war konstant von den ersten Minuten des Experimentes an.

Bei Bestimmung der Vitalkapazität zeigte sich, daß am Ende der maximalen Expiration die Quecksilberkonzentration der ausgeatmeten Luft, also Alveolarluft, auf fast Null absank. Das war ähnlich nach Anhalten des Atems vor maximaler Expiration.

Nach Beendigung der Exposition wurde die Entsättigung der Luft der Atemwege geprüft. Die Quecksilberkonzentration in der ausgeatmeten Luft fiel sehr schnell, und zwar als negative e-Funktion der Zeit mit einer Halbwertszeit von etwa einer Minute.

Die Quecksilberretention war bei einer Versuchsperson während reiner Mundatmung um etwa 20 % geringer.

K u d s k (1965) kam hinsichtlich der Retention bei Inspiration durch die Nase zu vergleichbaren Ergebnissen. Er untersuchte die Quecksilberabsorption aus der Atemluft bei vier Personen, die Luft mit Konzentrationen zwischen 0,05 und 0,350 mg Hg/m³ durch die Nase ein- und durch den Mund ausatmeten. Das Quecksilber aus der Expirationsluft wurde jeweils fünf Minuten lang durch eine absorbierende Flüssigkeit eingesammelt.

Tab. II (nach K u d s k 1965 a)

Ver- suchs- person	Hg-Konzentration in mg/m ³ Inspira- tions- luft	Expira- tions- luft	Retention in % des insp. Hg	Expirat. in 5 Min.	Durchschnittl. Atemvolumen in l
F.K.	0,048	0,011	77,5	22	1,59
	0,345	0,050	85,5	23	1,52
B.P.	0,050	0,012	77,1	25	1,40
	0,370	0,049	86,7	21	1,67
G.M.	0,050	0,016	67,4	61	0,57
	0,377	0,107	71,8	62	0,57
O.C.	0,050	0,014	71,7	52	0,67
	0,371	0,080	78,5	54	0,64

Anmerkung: Nur die größten und kleinsten Werte der Exposition sind hier wiedergegeben, µg in mg umgerechnet und auf die Größenordnung 10⁻³ auf- bzw. abgerundet.

Nach den Ergebnissen von K u d s k (1965 a) (Tab. II) scheint der Prozentsatz der Retention also weitgehend unabhängig zu sein von der Hg-Konzentration der eingeatmeten Luft innerhalb des untersuchten Bereiches, abgesehen davon, daß bei den niedrigsten Konzentrationen etwas weniger Quecksilber zurückbehalten wurde. K u d s k (1965 a) stellte ebenfalls fest, daß die Alveolarluft nur minimale Spuren von Quecksilber aufwies.

bb. Ort und Mechanismus der Aufnahme. Hier kamen diese Autoren zu ganz verschiedenen Schlußfolgerungen. T e i s i n g e r und F i s e r o v a - B e r g e r o v a (1965) begründeten ihre Ansicht, daß der Hg-Dampf gar nicht erst in die Alveolen gelangt, sondern bereits von der Schleimhaut der zuführenden Luftwege aufgenommen wird, damit, daß

1. die Retention von den ersten Minuten an konstant war, während man bei Absorption durch Flüssigkeiten zuerst eine hohe, nach Einstellung eines Diffusionsgleichgewichtes aber rasch abnehmende Retention feststellen kann;

2. die geringe Abgabe von Quecksilber aus der Lunge nach Beendigung der Exposition und die aus anderen Untersuchungen bekannte Speicherung von Quecksilber in der Lunge für eine irreversible Bindung sprechen könnten, wofür reaktive SH-Gruppen an der Oberfläche der zuführenden Luftwege in Frage kämen;

3. bei reiner Mundatmung die Quecksilberretention um etwa 20 % geringer war als bei Inspiration durch die Nase;

4. in der Alveolarluft keine signifikante Quecksilbermenge mehr gefunden wurde.

Dagegen vermutet K u d s k (1965 a), daß ein enger Zusammenhang besteht zwischen dem sogenannten toten Raum, also dem Raum der zuführenden Luftwege, deren Epithel nicht am Gasaustausch teilnimmt, und dem Volumen, das dem nicht retinierten Quecksilber in der Luft entspricht. Als weiteres Anzeichen dafür, daß adsorptive Prozesse in den zuführenden Luftwegen bei der Quecksilberaufnahme keine entscheidende Rolle spielen, könnte man noch werten:

1. Bei der niedrigsten Exposition (etwa $0,05 \text{ mg/m}^3$) in den Versuchen von K u d s k (1965 a) wurde sogar etwas weniger Quecksilber retiniert als bei höheren Konzentrationen.

2. Die Aufnahme durch die Nasenschleimhaut kann nicht sehr groß sein; K u d s k (1965 a) ließ nämlich bei einer Ver-

suchsperson Hg-Dampf durch die Nase ein- und durch den Mund ausströmen, wobei der Hg-Verlust bei einer Konzentration von $0,350 \text{ mg Hg/m}^3$ Luft nur etwa 2 %, bei niedrigeren Konzentrationen noch weniger ausmachte.

3. Einer vorwiegenden Aufnahme aus der Alveolarluft entspricht wohl auch der Befund, daß während einer einzelnen vollständigen Expiration die Quecksilberkonzentration in der ausgeatmeten Luft von einem Maximum auf fast Null absinkt, und zwar sowohl bei gleichmäßiger Atemfrequenz als auch nach vorübergehendem Anhalten der Atmung (Teisinger und Fiserova-Bergerova 1965) (Fig. 1).

4. Die bei gleichmäßiger Atemtätigkeit nach wenigen Minuten bereits konstante Retention durch die Lunge erklärt sich wohl am einfachsten durch eine Diffusion des Hg-Dampfes durch die Alveolarwände. Das Blut kann sich dabei nicht wie ein einfaches Lösungsmittel verhalten, da nicht nach einiger Zeit - in Abhängigkeit vom Partialdruck des Hg-Dampfes in der Alveolarluft - eine Sättigung und damit der Stillstand der Diffusion eintritt, sondern offenbar sehr schnell ein Fließgleichgewicht zwischen physikalischer Lösung im Serum und chemischer Bindung bzw. Abgabe aus dem Blut. Die Annahme der Diffusion durch die Alveolarwände wird unterstützt durch die gute Lipoidlöslichkeit metallischen Quecksilbers (Hughes 1957). Als Beweis für die Möglichkeit einer chemischen Bindung zeigten Experimente von Clarkson (1965), daß metallisches Hg im Blut des Menschen oder in Hb-Lösungen sehr leicht zum Mercuri-Ion oxydiert wird, wobei der O_2 -Partialdruck eine wichtige Rolle spielt (s.u.).

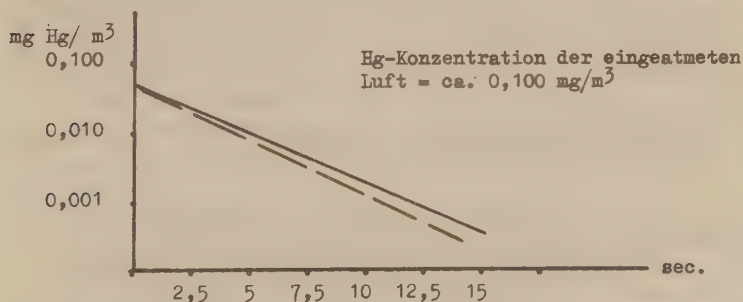


Fig. 1 (nach Teisinger und Fiserova-Bergerova 1965): Quecksilberkonzentration (logarithmischer Maßstab) in der ausgeatmeten Luft während einer vollständigen Expiration (—) und während einer Expiration nach Anhalten des Atems (---).

Allerdings genügen Diffusion durch Alveolarwände und Lipoid-löslichkeit wahrscheinlich nicht, um zu erklären, weshalb in diesen Untersuchungen die "Alveolarluft" fast kein Quecksilber mehr enthielt, da ein gewisser Hg-Partialdruck für eine Diffusion doch erforderlich wäre. Auch wies die zuerst ausgeatmete Luft - aus dem "toten Raum" - eine niedrigere Hg-Konzentration als die eingeatmete Luft auf (Fig.). Wahrscheinlich spielt also bei der Quecksilberretention doch die mechanische oder auch chemische Reinigungsfunktion des Epithels und der Sekrete der zuführenden Luftweg eine gewisse Rolle. Vielleicht wird auch ein Teil des Quecksilbers durch Oxydation schon an der Lungenoberfläche in eine besser lösliche Form übergeführt (G a g e 1961; M ø l l e r 1961). Das würde jedenfalls die bei schwerer akuter Exposition beobachteten Lungenschädigungen erklären (M ø l l e r 1961).

Auf Grund der Untersuchungen von K u d s k (1965 a) darf man also wohl annehmen, daß ein Mensch, der Quecksilberdampf in Konzentrationen zwischen 0,1 und 0,35 mg/m³ Luft eingeatmet, in der Zeiteinheit einen Betrag an Hg aufnimmt, der in erster Linie abhängt von der alveolären Ventilation und der Hg-Konzentration der eingeatmeten Luft, während andere Faktoren eine untergeordnete Rolle spielen dürften.

cc. Einflüsse auf die Lungenaufnahme. Weiterhin ist von besonderem Interesse die Frage, ob sich bei chronisch exponierten Personen der Prozentsatz der Quecksilberretention ändert. Die von K u d s k (1965 a) verwendeten Menschen hatten vorher höchstens gelegentlich Kontakt mit Quecksilber gehabt. T e i s i n g e r und F i s e r o v a - B e r g e r o v a (1965) fanden bei Personen, die viele Jahre lang mit Quecksilber gearbeitet hatten, die gleiche Retention wie bei den übrigen. K u d s k (1965 b) stellte fest, daß die Aufnahme bereits kleiner Mengen von Äthylalkohol im Menschen einen deutlich hemmenden Einfluß auf die Retention hat, wobei Nahrungsaufnahme (nur) nach vorherigem Alkoholgenuß noch zu einer weiteren Verringerung der Retention führt.

dd. Abgabe und Speicherung. Die Abgabe des Quecksilbers in den Kreislauf erfolgt, wie gesagt, vielleicht nur zum Teil sofort durch Diffusion des unveränderten Metalles. Jedenfalls ist seit langem eine temporäre Speicherung in der Lunge bekannt. H a y e s und R o t h s t e i n (1962) beobachteten im Tierversuch (Ratten) eine Speicherung von Radioquecksilber über mehrere Stunden. (1961) G a g e fand in den Lungen von Ratten 2 Tage nach Beendigung einer vierwöchigen Quecksilberdampfexposition (1 mg Hg/m³) noch mehr als die

Hälfte, nach 2 weiteren Tagen noch mehr als ein Drittel der sofort nach der Exposition bestimmten Konzentrationen.

Russische Autoren machen für die Speicherung eine "gewisse Abgeschlossenheit des Blut- und Lymphkreislaufs" in der Lunge verantwortlich (A s c h b e l und T r e t j a k o w a 1958). Eher darf man wohl an eine kurzzeitige chemische Bindung oxydierten Quecksilbers denken (K u d s k 1965 a). Als Ort der Speicherung kämen z.B. Elemente des RES, Gefäßwände etc. oder auch die Epithelien der Atemwege in Frage.

c. Übertritt aus Geweben in den Kreislauf

Daß die Mobilisierung metallischen Quecksilbers aus Depots, wie sie etwa durch Traumen entstehen, nur sehr langsam und in geringem Umfang erfolgt, schlossen E h r h a r d t und S o n n t a g (1964) aus dem Umstand, daß in zwei Fällen trotz mehrfacher Nachuntersuchungen keinerlei Zeichen einer Intoxikation festzustellen waren. Die häufigste Folge solcher Depots sind lokale Fremdkörperreaktionen (S c h u l z und B e s k i n d 1960). Allerdings konnte man bei Menschen, die sich Thermometerquecksilber unter die Haut oder i.m. injiziert hatten, auch schon die Ausbreitung des Metalls in den Lymphbahnen des Armes bis in die Achselhöhle nachweisen (P r e s s e r und F l o r a n g e 1954), und in einem von J o h n s o n und K o u m i d e s (1966) angegebenen ganz ähnlichen Fall kam es sogar - allerdings vielleicht durch gleichzeitige Gefäßverletzung oder infolge der chirurgischen Intervention - zur Quecksilberembolie mit Vergiftungserscheinungen. Immerhin scheint in seltenen Fällen auch ohne Embolie genügend Quecksilber aus solchen Depots in die Blutbahn zu gelangen, um rezidivierende Symptome von seiten der Nieren, der Leber und des Darmes hervorzurufen (P r e s s e r und F l o r a n g e).

Metallische Quecksilberemboli z.B. in den Lungen lassen sich oft jahrelang röntgenologisch verfolgen; ihre Mobilisierung ist zwar möglich, wird durch die Reaktion des Körpers aber offenbar frühzeitig gebremst (B u x t o n, H e w i t t, G a d s d e n und B r a d h a m 1965). Es ist natürlich auch in all diesen Fällen anzunehmen, daß der Abtransport mit chemischen Veränderungen des Metalls einhergeht.

Wasserlösliche und reaktionsfreudige Quecksilberverbindungen finden dagegen offenbar sehr schnell aus dem Interstitium in die Blutbahn. G a g e (1964) zeigte in Tierversuchen (Ratten), daß s.c. injiziertes Phenylmercuriacetat ohne chemische Veränderungen in den Kreislauf übertritt; C a l e s n i c k

und W a s e (1963) verwandten Hg²⁰³-Mercaptomerin, um die Geschwindigkeit der Plasmaaufnahme beim Menschen zu prüfen. Vier Patienten mit Rechtsinsuffizienz erhielten s.c. pharmakologische Dosen von je 250 mg Mercaptomerin-Natrium (entsprechend 80 mg Hg) zusammen mit Spuren des markierten Diuretikums. Die für die vollständige Aufnahme erforderliche Durchschnittszeit betrug 85 Minuten. Die Tatsache, daß andere Autoren für Mercaptomerin nach i.m. Injektion unter Verwendung chemischer Methoden kürzere Zeiten (etwa 60 Minuten) gefunden hatten, führten C a l e s n i c k und W a s e auf die größere Empfindlichkeit der Radiomethode mit direktem Nachweis des Hg²⁰³ zurück.

2. Verteilung und Schicksal im Organismus

=====

a. Chemische Veränderungen und Transportmechanismus

aa. Verhalten zu körpereigenen Strukturen. Der Transport des Quecksilbers hängt eng mit seinem Verhalten zu körpereigenen Strukturen zusammen. H u g h e s (1957) wies besonders auf die Löslichkeit des freien metallischen Quecksilbers und der Alkylquecksilberverbindungen in Lipoiden hin. Einfache Quecksilberverbindungen wie z.B. Methylmercuri-Salze seien in Lipoiden 100mal so löslich wie in Wasser. Bekannt ist die große Affinität von Quecksilberionen zu bestimmten Gruppen organischer Substanzen. Nach P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n (1961) werden Schwermetalle durch Amine oder einfache Aminosäuren in der Reihenfolge abnehmender Affinität gebunden:

Hg⁺⁺ Cu⁺⁺ Ni⁺⁺ Pb⁺⁺ Zn⁺⁺ Co⁺⁺ Cd⁺⁺ Mn⁺⁺ Mg⁺⁺ Ca⁺⁺ Ba⁺⁺

H u g h e s (1957) hält in allen Fällen die Reaktion mit Thiolgruppen für die wichtigste chemische Bindung des Quecksilbers im Organismus. Allerdings stehen keine präzisen Daten über die Assoziationskonstanten für die Reaktion zwischen Schwermetallen und SH-Gruppen zur Verfügung (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n 1961). T i m m, N a u n d o r f und K r a f t (1966) sind der Ansicht, daß bei der Quecksilbervergiftung HgS entsteht, entgegen sonstiger Erfahrung im Organismus leicht löslich ist und bei chronischer Exposition intrazellulär in organischen Granula angereichert wird.

Für die Reaktion von Methylquecksilber mit einigen Liganden maß H u g h e s (1957) folgende Assoziationskonstanten (BS⁻ für menschliches Serumalbumin):

Ligand	RS^-	OH^-	J^-	Br^-	Cl^-
$\log_{10} K$	17	9,7	9,0	7,0	5,7

bb. Chemische Veränderungen. Auch die Veränderungen der Quecksilberverbindungen oder des Metalles im Organismus können wesentlich sein für Transport und Verteilung. C l a r k s o n (1965) prüfte die Frage der Oxydation metallischen Quecksilberdampfes, indem er heparinisierte Proben menschlichen Gesamtblutes in vitro ins Gleichgewicht setzte mit radioaktivem Quecksilberdampf (Fig. 2).

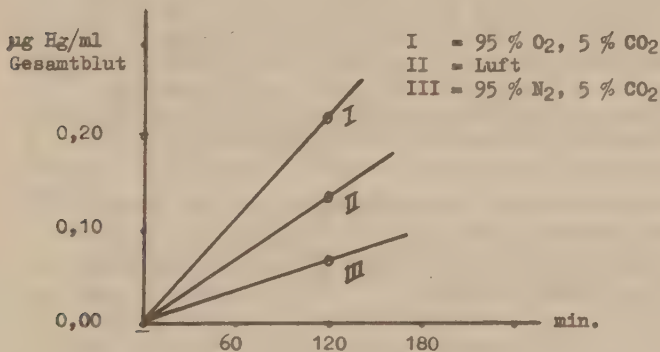


Fig. 2 (nach C l a r k s o n 1965): Wirkung von Sauerstoff auf die Aufnahme von Hg-Dampf durch Gesamtblut in vitro. Konzentration des Hg-Dampfes: 0,4 mg Hg/m³ Luft.

Die Quecksilberaufnahme wurde beschleunigt mit zunehmendem Sauerstoffpartialdruck, der Dampf muß zur Ionenform oxydiert worden sein. Ferner zeigten Dialysierungsuntersuchungen, daß alles Quecksilber in Plasma an Protein gebunden war - ein weiterer Beweis für die Oxydation des Metalles. Der auf diese Weise aufgenommene und oxydierte Betrag genügte, um die akute Toxizität des Hg-Dampfes zu erklären: Nach dreistündiger Exposition waren die Blutkonzentrationen auf 0,2 µg Quecksilber pro ml (= 0,02 mg/100 ml) gestiegen.

Ein weiteres wichtiges Problem ist die Stabilität der Kohlenstoff-Hg-Bindung organischer Verbindungen. Allgemein kann man sagen, daß aliphatische Kohlenwasserstoffe sich stabiler mit Hg verbinden als aromatische (H u g h e s 1957). Aus der ziemlich ähnlichen Verteilung des Quecksilbers im Körper (Versuche mit Mäusen) nach Injektion von Phenylmercuriacetat und anorganischem Quecksilber schloß B e r l i n (1963), daß die Phenylmercurigruppe aufgespalten wird. G a g e (1964) zeigte, daß nach Injektion von Phenylmercuriacetat der größte Teil des Quecksilbers in anorganischer Form ausgeschieden wird (Versuch mit Ratten). Auch M i l l e r, K l a v a n o, J e r s t a d und C s o n k a (1961) kamen zu dem Ergebnis, daß Phenylmercuriacetat in Leber und Nieren metabolisiert wird und daraufhin anorganisches Quecksilber den Körper verläßt. Dagegen widerstand Äthyl-Hg-Chlorid dem Abbau wesentlich länger. Tierexperimente von U l f v a r s o n (1962) sprachen ebenfalls für die Stabilität der Methyl-, Äthyl- und Propylmercurigruppe, also der drei ersten Glieder in der homologen Reihe der Alkylquecksilbersalze, sowie des Methoxy-äthylquecksilbers hinsichtlich der Kohlenstoff-Hg-Bindung. G a g e (1964) stellte fest, daß Methylmercuridicyandiamid nur in geringem Umfang zu anorganischem Quecksilber abgebaut wird.

Stabilität oder Abbau der Quecksilberdiuretika ist besonders von pharmakologischem Interesse, wenn auch die Bindung sowohl anorganischer als auch organischer Quecksilberdiuretika mit den gleichen Liganden erfolgen und zu prinzipiell gleicher Wirkung führen dürfte (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n 1961). Jedenfalls scheint vom Menschen der größte Teil (70-80 %) organischer Quecksilberdiuretika schon im Laufe des ersten Tages unverändert ausgeschieden zu werden, während ein ganz kleiner Teil, der erst ganz allmählich verschwindet, vielleicht freie Mercuri-Ionen abgibt (M ø l l e r 1961).

Schließlich wird von entscheidender Bedeutung für das Verhalten des Quecksilbers im Organismus auch die Austauschbarkeit der Bindung an Proteine sein. C l a r k s o n (1965) stellte folgendes Experiment an: In den zentralen Schacht und die Seitenarme eines Warburgschen Reaktionsgefäßes gab er metallisches Quecksilber, in die Hauptabteilung des Gefäßes eine frisch aus menschlichem Blut zubereitete Hämoglobinslösung, der $^{203}\text{HgCl}_2$ zugesetzt war. Nach Verschuß des Gefäßes ging metallisches Quecksilber aus der Dampfphase in Lösung. Überraschend war die Feststellung, daß nach wenigen Stunden das Radioisotop aus der Hb-Lösung verschwunden und in der flüssigen Metallphase nachzuweisen war. Wie dieser Versuch zeigt, können Mercuri-Ionen in kurzer Zeit aus ihrer

festen Bindung an Hämoglobin freigesetzt, zu metallischem Dampf reduziert werden und als solcher ein System durch Diffusion verlassen. Ähnliche Ergebnisse mit Plasma, Gesamtblut und Homogenaten aus Geweben bewiesen, daß Quecksilber schnell einen Gleichgewichtszustand mit den Gewebsproteinen erreicht.

cc. Transport und Verteilung im Blut. Als Vehikelsubstanzen für Quecksilber im Blut kommen in Frage Wasser, Lipide in Plasma und Blutzellen, Proteine. Konzentrationsverhältnisse, Affinitätskonstanten, Temperatur, pH-Wert etc. werden die Verteilung innerhalb einzelner Systeme oder zwischen den Systemen des Organismus beeinflussen. Von Bedeutung wird z.B. sein, daß Erythrozyten 60mal so viele SH-Gruppen enthalten wie das Blutplasma des Menschen (Hughes 1957). Kellershohn, Comar und Poeck (1965) bestimmten bei einer Reihe von Personen das Verhältnis zwischen der Quecksilberkonzentration in Erythrozyten und Plasma (Tab. III).

Tab. III (nach Kellershohn, Comar und Poeck) (1965): Verhältnis der Hg-Konzentrationen in Erythrozyten und Plasma bei Personen ohne ungewöhnliche Exposition

V.P.	Hg im Gesamtblut $10^{-3} \mu\text{g/g}$ ($10^{-4} \text{mg}/100 \text{g}$)	Hg Erys/Hg Plasma	
		A. abgeleitet vom Hämatokrit	B. direkt gemessenes Verhältnis
A	4,0		2,5
B	2,5		5
C	2,1	5,8	
D	6,3		4,5
E	7,6		2,5
F	3,2	5,0	
G	5,4		1,8
H	5,5	1,5	
I	9,5		4,2
J	3,2		2,2

Methode: Aktivierungsanalyse.

Anmerkungen: V.P. H und I waren in chemischen Laboratorien beschäftigt, V.P. J = Amalgamträger.

Nach Passow, Rothstein und Clarkson (1961) ist im Tierversuch nach i.v. Injektion von Sublimat weniger als 1 % der im Blut nachweisbaren Quecksilbermenge filtrierbar, während etwa die Hälfte in Erythrozyten, die andere durch Serumalbumin chemisch gebunden ist. Swensson, Lundgren und Lindström (1959 a) fanden nach Zugabe von Mercurinitrat zu menschlichem Blut in vitro ein Verhältnis des Quecksilbergehaltes von Plasma und Gesamtblut von $0,8 \pm 0,05$. Demnach waren also etwa 80 % des Quecksilbers im Plasma gebunden oder gelöst. Auch bei Ratten, die mehrere Wochen lang Sublimat bzw. Mercurinitrat im Trinkwasser erhielten, ließ sich der größte Teil des Quecksilbers im Plasma nachweisen (Swensson, Lundgren und Lindström 1959 b). Der Transport der anorganischen Mercurisalze dürfte also in erster Linie durch Serumalbumine erfolgen, die sie wahrscheinlich an Zellproteine von noch größerer Affinität abgeben oder rasch an den Ort ihrer Ausscheidung bringen, was die niedrigen Blut-Hg-Spiegel nach Vergiftungen erklären würde (Hughes 1957).

Bei in-vitro-Versuchen muß man allerdings bedenken, daß die mögliche Abgabe an andere Systeme, wie sie im Körper zu erwarten ist, vernachlässigt wird. Wenn dagegen in vivo die Exposition abgeschlossen ist und nicht gleichzeitig eine stärkere Resorption aus dem Darm oder Nachschub aus Speichern erfolgt, dürfte die Plasma-Hg-Konzentration schneller abnehmen als die in den Blutzellen. So kann sich die Quecksilberverteilung im Blut bei abnehmenden absoluten Werten zugunsten der Erythrozyten verschieben. In Tab. IV wurde errechnet, welcher Prozentsatz des Quecksilbers sich bei diesen nicht unmittelbar exponierten Personen jeweils im Plasma befand. Man gewinnt so den Eindruck, daß bei Menschen, die nur gelegentlich Spuren von Quecksilber (meist wohl in anorganischer Form aus Nahrungsmitteln etc.) aufnehmen, der geringste Teil des Quecksilbers im Blut auf das Plasma entfällt, während bei noch anhaltender oder kurzzeitig zurückliegender Aufnahme anorganischen Quecksilbers auf Grund der zitierten Untersuchungen eine relative Erhöhung des Plasmagehaltes zu erwarten ist. Diese Erhöhung könnte theoretisch auch durch verzögerte Abgabe aus dem System Blut zustande kommen.

Tab. IV: Verhältnis zwischen Quecksilbergehalt des Plasma und Gesamtblutes bei Personen ohne besondere Quecksilberexposition (errechnet nach Angaben von Kellershohn, Comar und Poe 1965).

V.P.	Hg im Plasma in 10^{-4} mg/100 g	Hg im Gesamt- blut mg/100 g	Hämatokrit Vol. %	Hg-Menge im Plas- ma in % der Menge im Gesamtblut
A	2,3	4,0	41	34
B	1,0	2,5	38	25
C	0,75	2,1	37	22
D	2,4	6,3	45	21
E	4,8	7,6	38	39
F	1,2	3,2	41	22
G	4,3	5,4	35	52
H	4,5	5,5	46	44
I	4,3	9,5	42	26
J	2,2	3,2	42	40

Methode und Versuchspersonen wie Tab. III. Die verschiedenen spezifischen Gewichte von Plasma und Gesamtblut wurden vernachlässigt.

Interessant mag der Vergleich mit Phenylmercuri-Verbindungen sein, die ja im Körper offenbar unter Freisetzung von Hg^{++} -Ionen aufgespalten werden (S.o.). Swensson, Lundgren und Lindström (1959 a) fanden bei einem weiteren in-vitro-Versuch unter Verwendung von Phenylmercuriacetat den größten Teil des Quecksilbers an die Erythrozyten gebunden vor. Auch nach längerer Exposition von Ratten war nur ein kleiner Teil des Quecksilbers im Plasma gebunden, der Hauptteil aber in den Erythrozyten (Swensson, Lundgren und Lindström 1959 b). Goldwater, Ladd und Jacobs (1964) stellten bei einem jungen Mann, der versehentlich eine 12-prozentige Phenylmercuriacetatlösung geschluckt hatte und dessen Blut-Hg-Spiegel vorübergehend auf 0,025 mg/100 ml gestiegen war, bei einer ersten Blutprobe fest, daß sich anscheinend das gesamte Quecksilber in den Erythrozyten befand, während bei folgenden Proben weitaus der größte Teil im Plasma nachgewiesen wurde. Diese Untersuchungen dürften gut zu der Annahme passen, daß Phenylquecksilber in bestimmten Organen abgebaut wird, um anschließend in anorganischer Form im Organismus zu erscheinen; Ausdruck dieses Vorganges ist wohl die Verschiebung des Quecksilbers aus den Blutzellen ins Plasma.

Wie Phenylquecksilber wird auch Alkylquecksilber vorwiegend in den Erythrozyten transportiert, wie sich nach i.v. Injektion oder in vitro (Swensson, Lundgren und Lindström 1959 a), aber auch nach längerdauernder Verabreichung (Gage 1964; Swensson, Lundgren und Lindström 1959 b) im Experiment zeigte.

Organische Quecksilberdiuretika liegen im Blut vor als nicht ultrafiltrierbare Proteinkomplexe (P a s s o w, R o t h - s t e i n und C l a r k s o n 1961). Versuche an Patienten mit Hg-²⁰³-Mercaptomerin-Natrium zeigten bei elektrophoretischer Trennung der Plasmaproteine, daß die Radioaktivität im Plasma nur in der Albumin- und β -Globulinfraktion zu finden war (C a l e s n i c k und W a s e 1963). M u n - d i n g e r und G e r h a r d (1963) wiesen mit Dichtegradient-Elektrophorese Albumin als Vehikelpotein für den Bluttransport von Hg²⁰³-Neohydrin nach.

b. Einfluß verschiedener Faktoren auf die Verteilung im Organismus

aa. Aufnahmeweg. Die Tatsache, daß sowohl im Tierversuch als auch bei Autopsien von Menschen nach Inhalation von Quecksilberdampf große Mengen von Quecksilber im Gehirn gefunden wurden (B r i g a t t i 1949; B e r l i n und J o h a n s s o n 1964; A s c h b e l und T r e t j a k o w a 1958) legt die Vermutung nahe, daß der Applikations- bzw. Aufnahmeweg die Konzentration des Quecksilbers in einzelnen Organen beeinflussen kann. B e r l i n und J o h a n s s o n (1964) ließen z.B. Mäuse vier Stunden lang Hg-Dampf-Konzentrationen von 10 mg/m³ einatmen und fanden in ihren Gehirnen 10mal so viel Hg wie bei anderen Mäusen, die eine entsprechende Dosis Mercurinitrat i.v. erhalten hatten. A s c h b e l und T r e t j a k o w a (1958) wiesen in einem Fall von schwerer chronischer Vergiftung Konzentrationen von etwa 3 mg Hg/100 g Frischsubstanz in Leber, Nieren und Gehirn noch drei Monate nach Beendigung des Quecksilberkontakts nach: Dieser Patient hatte allerdings nicht nur Dämpfe von metallischem Quecksilber, sondern auch Alkylquecksilber eingeatmet. Nach T i m m, N a u n d o r f und K r a f t (1966) wird HgS, das wegen seiner schlechten Löslichkeit in Wasser früher als harmlos galt, vom Magendarmtrakt aus besonders leicht hirn-gängig.

bb. Chemische Form. Andererseits kann man auch Zusammenhänge zwischen Quecksilberverteilung und chemischer Struktur der aufgenommenen Verbindung sehen. Für eine experimentelle Klärung dieser Frage kommen praktisch nur Tierversuche in Frage (Tab. V - VII).

Tab. V: Verhältnis der Hg-Konzentrationen in einigen Organen vier Stunden nach i.v. Injektion verschiedener Quecksilberverbindungen (Versuch mit Hunden) nach S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 a

Organ	Mercurini- trat	Phenylmercuri- acetat	Methylmercuri- hydroxyd
Leber	k x 2 ⁶	k x 2 ⁵	k x 2 ⁷
Niere	k x 2 ⁸	k x 2 ⁸	k x 2 ⁶
Gehirn	k x 1	k x 1	k x 2 ²
Kleinhirn	k x 2 ³	k x 2 ²	k x 2 ²
Colon	k x 2 ⁶	k x 2 ⁵	k x 2 ⁴

Injizierte Dosis: Je 100 µg Hg/kg Körpergewicht.

Ergebnisse (Tab. V-VII): Nach einmaliger Aufnahme gleicher Quecksilbermengen in verschiedener chemischer Form und bei gleichem Aufnahmeweg ergeben sich im Tierversuch Unterschiede in folgender Hinsicht:

1. Neigung, sich in bestimmten Organen anzureichern bzw. Dauer bis zum Erreichen einer Maximalkonzentration in diesen Organen.
2. Geschwindigkeit der Elimination aus einzelnen Organen.
3. Verteilung zu einer bestimmten Zeit nach der Aufnahme.
4. Schließlich hat vielleicht die Höhe der Dosis einen zusätzlichen Einfluß auf das Verteilungsschema. Jedenfalls fand B e r l i n (1963 Versuche mit Mäusen) eine schnellere Ausscheidung des Quecksilbers aus Niere, Leber und Blut nach Injektion des anorganischen Salzes oder Arylquecksilbers als S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m (1959 a), die geringere Dosen injiziert hatten (Versuche mit Ratten).

Das Verteilungsschema der anorganischen Salze und des Phenylquecksilbers ist in den ersten Stunden bzw. Tagen charakterisiert durch hohe Hg-Konzentrationen in Nieren und Leber, die Konzentration in Blut, Milz und Knochenmark sinkt schneller ab als in diesen Organen. Mindestens zwei Wochen lang bleibt

die Quecksilberkonzentration im Gehirn ziemlich konstant bei niedrigen absoluten Werten. Aus dem Herzmuskel wird Phenylquecksilber langsamer abgegeben als die anorganischen Salze. Der Gehalt der übrigen Organe scheint bei diesen Verbindungen ziemlich schnell abzunehmen. Hohe Konzentrationen finden sich auch im Colon, u. zw. besonders nach Injektion der anorganischen Salze (Tab. V). Die Niere scheint etwas mehr Quecksilber vom Sublimat oder Mercurinitrat zu erhalten als von Phenylmercurisalzen; diese oder ihre Stoffwechselprodukte werden aber von der Leber etwas langsamer abgegeben als die anorganischen Salze.

Die Verabreichung von Methyl-Hg-Verbindungen ergab eine ziemlich einheitliche Verteilung auf die meisten Organe. Die Quecksilberkonzentration im Gehirn war dagegen zunächst ebenso niedrig wie bei den anderen Verbindungen. Als zweites Charakteristikum fiel eine betonte Retention in allen Organen auf; im Gehirn scheint die maximale Konzentration unter bestimmten Bedingungen sogar erst im Laufe von Tagen oder Wochen erreicht zu werden, um dabei den mehrfachen Wert im Vergleich zu anderen Quecksilberverbindungen zu erreichen.

Tab. VI: Verhältnis der Hg-Konzentrationen in verschiedenen Organen nach i.v. Injektion verschiedener Quecksilberverbindungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion (Versuche mit Ratten) nach Swenson, Lundgren und Lindström. (1959 a)

Organ	Zeit nach Inj.	Mercurinitrat	Phenyl-Hg	Methyl-Hg
Niere	3 Std.	$n \times 2^{11}$	$n \times 2^7$	$n \times 2^8$
	1 T.	$n \times 2^{15}$	$n \times 2^{14}$	$n \times 2^7$
	4 T.	$n \times 2^{13}$	$n \times 2^{11}$	$n \times 2^8$
	16 T.	$n \times 2^{11}$	$n \times 2^{11}$	$n \times 2^7$
	32 T.	$n \times 2^6$	$n \times 2^6$	$n \times 2^7$
Leber	3 Std.	$n \times 2^5$	$n \times 2^5$	$n \times 2^6$
	1 T.	$n \times 2^4$	$n \times 2^8$	
	4 T.	$n \times 2^5$	$n \times 2^6$	$n \times 2^6$
	16 T.	$n \times 2^3$	$n \times 2^6$	$n \times 2^5$
	32 T.	$n \times 1$	$n \times 2^6$	$n \times 2^5$
Gehirn	3 Std.	$n \times 2^3$	$n \times 2^5$	$n \times 2^6$
	1 T.	$n \times 2^5$	$n \times 2^4$	
	4 T.	$n \times 2^3$	$n \times 2^4$	$n \times 2^3$
	16 T.	$n \times 2^3$	$n \times 2^4$	$n \times 2^2$
	32 T.	$n \times 2^4$	$n \times 1$	$n \times 2^3$
Blut	3 Std.	$n \times 2^6$	$n \times 2^9$	$n \times 2^8$
	1 T.	$n \times 2^6$	$n \times 2^8$	$n \times 2^8$
	4 T.	$n \times 2^6$	$n \times 2^7$	$n \times 2^5$
	16 T.	$n \times 2^1$	$n \times 2^2$	$n \times 2^6$
	32 T.	$n \times 1$	$n \times 2^3$	$n \times 2^5$

Injizierte Dosis: Je 100 μg Hg/kg Körpergewicht. Durchschnittswerte von je 10 Versuchstieren.

Tab. VII: Verhältnis der Hg-Konzentrationen in verschiedenen Organen nach i.v. Injektion verschiedener Quecksilberverbindungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Injektion (Versuch mit Mäusen) nach B e r l i n (1963):

Organ	Zeit nach Inj.	Sublimat	Phenyl-Hg	Methyl-Hg
Nieren- rinde	1 Std.	$m \times 2^9$	$m \times 2^8$	$m \times 2^9$
	1 T.	$m \times 2^9$	$m \times 2^8$	$m \times 2^8$
	16 T.	$m \times 2^5$	$m \times 2^4$	$m \times 2^7$
Leber	1 Std.	$m \times 2^7$	$m \times 2^5$	$m \times 2^7$
	1 T.	$m \times 2^7$	$m \times 2^7$	$m \times 2^5$
	16 T.	$m \times 2^1$	$m \times 2^2$	$m \times 2^4$
Gehirn	1 Std.	$m \times 2^2$	$m \times 1$	$m \times 2^2$
	1 T.	$m \times 2^1$	$m \times 2^2$	$m \times 2^2$
	16 T.	$m \times 2^1$	$m \times 2^2$	$m \times 2^5$
Blut	1 Std.	$m \times 2^9$	$m \times 2^6$	$m \times 2^8$
	1 T.	$m \times 2^5$	$m \times 2^5$	$m \times 2^4$
	16 T.	0	0	$m \times 2^4$
Knochen- mark	1 Std.	$m \times 2^9$	$m \times 2^4$	$m \times 2^7$
	1 T.	$m \times 2^7$	$m \times 2^4$	$m \times 2^4$
	16 T.	$m \times 2^{-1}$	0	$m \times 2^4$
Milz	1 Std.	$m \times 2^8$	$m \times 2^8$	$m \times 2^8$
	1 T.	$m \times 2^8$	$m \times 2^5$	$m \times 2^4$
	16 T.	$m \times 1$	0	$m \times 2^4$
Myokard	1 Std.	$m \times 2^7$	$m \times 2^4$	$m \times 2^6$
	1 T.	$m \times 2^4$	$m \times 2^4$	$m \times 2^4$
	16 T.	$m \times 2^{-3}$	$m \times 2^2$	$m \times 2^4$
Muskel	1 Std.	$m \times 2^5$	$m \times 2^1$	$m \times 2^4$
	1 T.	0	$m \times 2^2$	$m \times 2^3$
	16 T.	0	$m \times 2^{-3}$	$m \times 2^4$
Speichel- drüsen	1 Std.	$m \times 2^6$	$m \times 2^2$	$m \times 2^6$
	1 T.	$m \times 2^3$	$m \times 2^3$	$m \times 2^3$
	16 T.	0	0	$m \times 2^4$
Haut	1 Std.	$m \times 2^7$	$m \times 2^2$	$m \times 2^4$
	1 T.	$m \times 2^{-1}$	$m \times 2^2$	$m \times 2^3$
	16 T.	$m \times 2^{-2}$	$m \times 1$	$m \times 2^4$

Injizierte Dosis: Je 500 μg Hg/kg Körpergewicht.

Schließlich wird sich noch die Frage erheben, ob das Verteilungsschema auch durch die verschiedenen Anionen eines Quecksilbersalzes beeinflusst wird. Ulfvarson (1962) kam auf experimentellem Weg (Versuche mit Ratten) zu dem Ergebnis, daß die Salze des Alkylquecksilbers durch Hydrolyse ihre Individualität verlieren, während die Bindung des Quecksilbers an das Methyl-, Äthyl- oder Propylradikal nicht nur ziemlich stabil ist, sondern auch zu nur geringen Variationen der Verteilung führt. Entscheidend für die Verteilung organischer Quecksilberverbindungen dürfte also vor allem die Stabilität der Metallbindung und die Art des organischen Radikals sein.

Nach Inhalation metallischen Quecksilberdampfes findet sich im Tierversuch einerseits ein ähnliches Verteilungsschema wie nach Injektion anorganischer Salze (Passow, Rothstein und Clarkson 1961); andererseits ist der Quecksilbergehalt des Gehirns nach Hg-Dampfexposition bedeutend höher als nach Aufnahme einer entsprechenden Menge eines anorganischen Salzes (s. S. 34). Die ähnliche Verteilung erklärt sich leicht, wenn man eine rasche Oxydation des Metalls im Blut und Gewebe annehmen darf (Clarkson 1965). Dagegen spricht die höhere Konzentration im Gehirn vielleicht für ein spezifisches Verteilungsgleichgewicht für metallisches Quecksilber in diesem Organ. Ein kleiner Teil des inhalierten Quecksilbers muß nach dem Massenwirkungsgesetz ja ständig in der metallischen Form vorliegen. Der Aufnahmeweg spielt in diesem Fall dann wohl nur insofern eine Rolle, als er überhaupt die Aufnahme metallischen Quecksilbers in größerer Menge innerhalb kurzer Zeit ermöglicht.

cc. Quecksilberdosis. Daß auch diese einen gewissen Einfluß auf die Konzentration des Quecksilbers besonders in solchen Organen haben könnte, die außer ihrer Speicherkapazität auch funktionell für den Quecksilberstoffwechsel von Bedeutung sind, nämlich im Blut (Transport), in Niere und Leber (Abbau und Ausscheidung), wurde oben (s. S. 35) schon vermutet. Cember (1962) wies experimentell (Versuche mit Ratten) nach, daß die Maximalkonzentration in der Niere umso schneller erreicht wird, einen umso höheren Prozentsatz der verabreichten Dosis ausmacht und in den ersten Tagen umso schneller wieder absinkt, je größer die Mercurinitratdosis ist. Im Anschluß daran beginnt eine langsamere Phase der Elimination, deren Geschwindigkeit von der Dosis oder Maximalkonzentration offenbar ziemlich unabhängig ist.

Dagegen fand C e m b e r in Leber, Gehirn, Herz, Lungen und Knochenmark keine systematischen Unterschiede nach Verabreichung verschiedener Dosen Mercurinitrat hinsichtlich der Geschwindigkeit von Aufnahme und Elimination.

dd. Expositionsdauer. Besonders für die Arbeitsmedizin von Bedeutung ist die Frage, welche Beziehungen zwischen der Dauer der Exposition und der Quecksilberkonzentration in einzelnen Organen bestehen. G o l d w a t e r, L a d d und J a c o b s (1964) vermisten bei Industriearbeitern jeden Beweis für eine Zunahme der Blutquecksilberkonzentration mit der Dauer der Beschäftigung. Bekannt ist dagegen die Erscheinung der Mercuria lentis, einer Quecksilberimprägnation besonders der vorderen Linsenkapsel, die bei chronischem Kontakt vorkommen kann. Quecksilberimprägnation im Bereich des Auges (Lidhaut, Conjunctiva bulbi, Descemetische Membran, vordere Linsenkapsel) wurden auch nach längerer Anwendung quecksilberhaltiger Salben beschrieben (C a f f i und S t r a n e o 1961). Eine signifikante Anreicherung von Quecksilber im menschlichen Gehirn findet sich nach längerer Aufnahme metallischen Quecksilberdampfes (H u g h e s 1957) oder s.B. bei der sogenannten Minamata-Krankheit (chronische Vergiftung wahrscheinlich durch Alkylquecksilber; s. S.75,129): Wiederholte Injektion oder längerdauernde perorale Aufnahme von Alkylquecksilber führt auch im Tierversuch zu hohen Quecksilberkonzentrationen in allen Geweben, besonders Leber, Nieren, Erythrozyten; ferner ist eine progressive Zunahme der Konzentration im Gehirn zu beobachten (F r i b e r g 1959; S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 b; G a g e 1964). Der Quecksilbergehalt des Gehirns ist bei wiederholter Aufnahme der anorganischen Salze oder des Phenylquecksilbers viel niedriger (S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 b; F r i b e r g 1959). Phenylquecksilber verläßt nach chronischer Exposition die Gewebe schneller als Alkylquecksilber, aber langsamer als anorganische Salze (S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 b; G a g e 1964).

Ein Gleichgewichtszustand zwischen Aufnahme und Ausscheidung stellt sich im Tierexperiment bei chronischer Exposition ein für metallischen Quecksilberdampf innerhalb von 3 Wochen (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n 1961), für Phenylquecksilber, das hauptsächlich in anorganischer Form ausgeschieden wird (s. S. 30), am Ende der 2. Woche, während für Methylquecksilber innerhalb von 6 Wochen kein Gleichgewicht beobachtet werden konnte (G a g e 1964).

ee. Affinität einzelner Organe. Für die Affinität zu Quecksilber werden besonders biochemische Faktoren verantwortlich gemacht, so der Gehalt an SH-Gruppen und anderen chemischen Liganden (Hughes 1957; Passow, Rothstein und Clarkson 1961). Man nimmt z.B. hohe Konzentrationen proteingebundener reaktiver SH-Gruppen in der Niere an (Nigrovic 1963). Im übrigen kann man aber - trotz annähernd bekannter chemischer Affinität des Quecksilbers zu verschiedenen Liganden - daraus bisher noch nicht auf die zu erwartende Verteilung schließen wegen der wenig bekannten Konzentrationsverhältnisse der verschiedenen Ligandentypen (Passow, Rothstein und Clarkson 1961).

Nach Cafruny, Komorn und Hendrix (1961) wird die Quecksilberbindung in der Niere durch Azidose gesteigert, durch Alkalose vermindert (Versuche mit Hunden); auch Shoemaker (1957) weist auf die besondere Empfindlichkeit der Reaktionen von Quecksilbersalzen für Änderungen des pH-Wertes hin. Wenig Beachtung fand bisher bei Quecksilberbestimmungen der qualitative Unterschied der gebundenen oder gelösten Quecksilberverbindungen. Daß die Affinität einzelner Organe nicht für jede Verbindung gleich ist, geht bereits aus den oben angeführten Versuchen (s. S. 35) hervor. Gage (1964) bestimmte im Tierexperiment (Ratten) nach verschiedener Expositionsdauer (ein bis sechs Wochen; Methyl- bzw. Phenyl-Hg) getrennt organisches und Gesamtquecksilber in verschiedenen Organen. Nach Methylquecksilberaufnahme fand er fast nur organisches Quecksilber in allen Geweben. Für Phenylquecksilber war der Unterschied am größten in Niere und Leber, gering z.B. in Gehirn oder Milz, wo sich vorwiegend organisches Quecksilber fand. Die Konzentrationsunterschiede im Körper waren wesentlich geringer, wenn man nur das organische Quecksilber verglich.

Chemische Faktoren können die Affinität einzelner Organe, besonders in den ersten Stunden oder Tagen nach der Exposition, aber nicht vollständig erklären. Man muß von der chemischen Bindung wohl eine vorübergehende funktionell bedingte Speicherung abtrennen. Der Einfluß der Dosis anorganischer Quecksilbersalze auf die erste Phase der Anreicherung und Elimination im Falle der Niere (Cember 1962) mag ebenfalls durch die Funktionen dieses Organs, nämlich Filtration und Rückresorption, zu erklären sein. Passow, Rothstein und Clarkson (1961) machen auch hämodynamische Faktoren für die außerordentliche Affinität der Niere, insbesondere der Rinde, verantwortlich.

Der durch den Tod eines Individuums in einem Organ fixierte Quecksilbergehalt des Blutes muß sich auf den für dieses Organ bestimmten Wert vor allem dann auswirken, wenn die tatsächliche Konzentration in diesem Organ im Verhältnis zum Blutgehalt niedrig ist, so etwa im Gehirn (S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 b). Man wird bei der Gewebsentnahme auch an Hypostasen und postmortale Durchtränkung von Geweben mit hämolysiertem Blut denken müssen.

Lipoide als Transportmittel mögen metallischem Quecksilber und manchen Verbindungen den Eintritt in Zellen, besonders auch des Zentralnervensystems, erleichtern (H u g h e s 1957; K u d s k 1965 a).

An besondere Abfangvorrichtungen läßt die Tatsache denken, daß Quecksilber in der Leber nach akuter Sublimatvergiftung (im Tierexperiment) mit Vorliebe in den Kupfferschen Sternzellen gespeichert wird (V o i g t 1958; T i m m, N a u n - d o r f und K r a f t 1966), oder daß im Knochen der bevorzugte Ort das Mark ist (C e m b e r 1962), also Elemente des retikuloendothelialen Systems.

Außer in Niere, Leber (und Gallenblase) der Versuchstiere wurde Quecksilber auch in anderen sekretorischen Organen nachgewiesen, nämlich in Pankreas, Speicheldrüsen, Darmwand, Schilddrüse und Plexus chorioideus (B e r l i n 1963; V o i g t 1962; 1963). Schließlich muß man auch noch an Besonderheiten in der Permeabilität von Kapillaren denken, so in der Leber oder im Gehirn (Blut-Liquor-Schranke).

ff. Abhängigkeit des Hg-Gehaltes von der Zeit. Aus diesen unterschiedlichen Mechanismen ergibt sich von selbst, daß auch die Elimination aus den einzelnen Organen - sogar ohne besondere äußere Einflüsse - verschieden schnell erfolgen wird. Man wird also bei Untersuchungen über die Quecksilberverteilung dem Zeitfaktor große Beachtung schenken müssen. Am ehesten läßt sich dieser bei Menschen direkt für Diuretika mittels der Szintigraphie bestimmen.

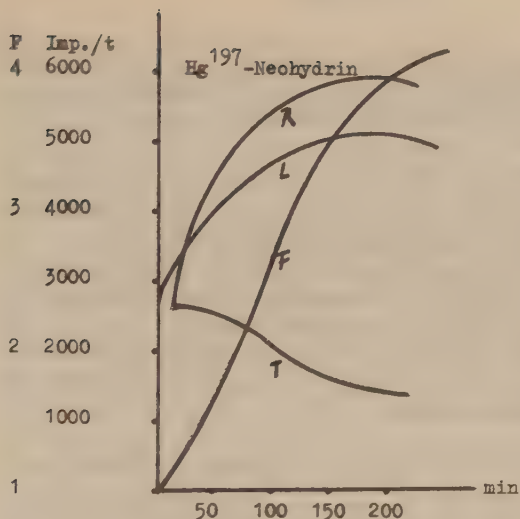


Fig. 3 (nach Altenbrunn, Andrysek, Schleicher und Herzmann 1965): Impulsraten über der rechten und linken Niere sowie über dem Thorax nach Injektion von 250 μCi Hg^{197} -Neohydrin i.v. und Darstellung des Anreicherungs-faktors über den Nieren.

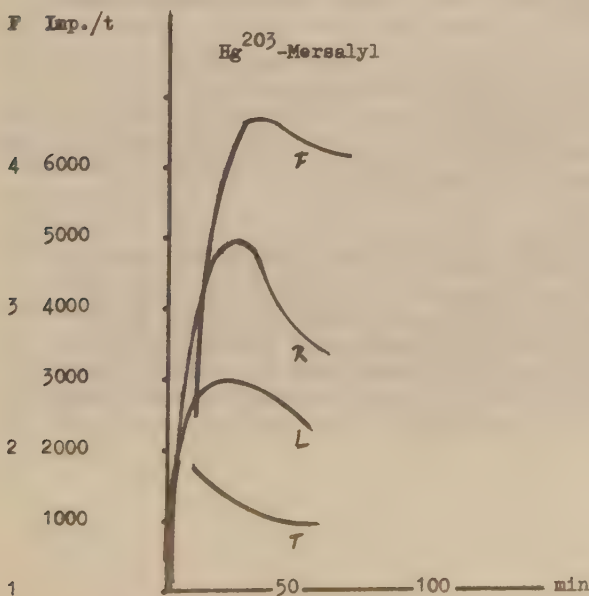


Fig. 4 (nach Altenbrunn, Andrysek, Schleicher und Herzmann 1965): wie Fig. 3, Injektion von 150 μ Ci Hg^{203} -Mersalyl.

A. Organische Diuretika. Altenbrunn, Andrysek, Schleicher und Herzmann (1965) verfolgten die Anreicherung in der Nierengegend (Anreicherungsfaktor = Nierenaktivität : Thoraxaktivität) bei nierengesunden Menschen während der ersten Stunden nach Injektion markierter Diuretika (Fig. 3, 4). Das Aktivitätsmaximum über den Nieren nach Injektion von Hg^{197} -Neohydrin fand sich nach 2 bis 3 Stunden, entsprechend nahm die Aktivität über dem Thorax ab. Bei einem anderen Patienten wurden 5 Stunden nach Injektion außerhalb der Nieren noch etwa 50 %, über den Nieren noch 90 % des 2-Stundenwertes gemessen.

Wie Fig. 4 zeigt, bestand im Falle von Mersalyl das Maximum der Aktivität bereits 5 bis 25 Minuten nach Injektion, dann sank die Aktivität über den Nieren rasch ab bis auf die Hälfte des Maximums nach etwa einer Stunde. Der höchste Wert für den Anreicherungsfaktor wurde nach etwa 30 Minuten errechnet. Im Durchschnitt war der Anreicherungsfaktor für Neohydrin signifikant höher als für Mersalyl.

Desgrez, Raynaud und Kellerhohn (1962) gaben für Neohydrin ebenfalls ein Nierenmaximum nach etwa 2 Stunden an; in den folgenden 24 Stunden soll die Aktivität auf etwa $1/3$ absinken und sich dann nur sehr langsam weiter vermindern.

Calesnick und Wase (1963) bestimmten bei nierengesunden Patienten die Plasmakonzentration von Radioquecksilber nach s.c. Injektion von Hg^{203} -Mercaptomerin. Diese erreichte ihr Maximum nach ein bis zwei Stunden, um dann schnell abzusinken; drei Stunden nach Injektion wurde ein Plateau erreicht in einer Höhe von etwa 20 % des Maximums.

B. Anorganische Salze. Die szintigraphische Darstellung der menschlichen Niere ist auch z.B. mit Spuren markierten Sublimats möglich: Das Maximum der Aktivität wird hierbei relativ spät, nämlich nach etwa 36 Stunden, erreicht; zu diesem Zeitpunkt finden sich in jeder Niere etwa 40 % der Quucksilberdosis. In den nächsten Tagen nimmt die meßbare Aktivität nur unwesentlich ab (Desgrez, Raynaud und Kellerhohn 1962).

Tierversuche: Diese Verhältnisse sind wegen der oben bereits festgestellten Dosisabhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Niere (C e m b e r 1962, Versuche mit Ratten) nicht ohne weiteres auf die Vergiftung mit anorganischen Salzen zu übertragen. Insbesondere ist bei hoher Dosierung damit zu rechnen, daß die Spitzenkonzentration schneller erreicht wird und weit über dem Plateau der folgenden Tage liegt. Nach P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k - s o n (1961, vermutlich Ergebnis aus Tierversuchen) beginnt die Anreicherung von Quecksilber in den Nieren sofort nach i.v. Injektion und hält an, bis nach einer Woche 90 % des im Körper befindlichen Quecksilbers in diesem Organ anzutreffen sind. V o i g t (1962) wies schon 5 Minuten nach i.m. Injektion einer großen Dosis Sublimat Quecksilber in der Darmschleimhaut nach. Auch von bestimmten Teilen des Gehirns wird Quecksilber nach Sublimatinjektion aufgenommen, allerdings sehr langsam, und nach Erreichen der Maximalkonzentration zwischen dem 4. und 16. Tag läßt sich in den folgenden Tagen keine Elimination dieses Quecksilbers feststellen (B e r l i n 1963, Versuche mit Mäusen). In der Leber erscheint schon nach wenigen Stunden ein großer Anteil (25 %) der injizierten Dosis, verschwindet aber in den nächsten paar Tagen (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k - s o n). Die höchste Konzentration findet sich in den meisten Organen im Laufe des ersten Tages, um darauf schnell wieder abzusinken; am längsten dauert die Elimination aus bestimmten Gehirnteilen, Hodeninterstitium, Haut, Mundschleimhaut, Leber und besonders Nieren (B e r l i n).

In der Leber maß auch C e m b e r (1962, Versuch mit Ratten) die höchsten Konzentrationen am ersten Tage nach i.v. Injektion von Mercurinitrat; die Abnahme entsprach einer Exponentialfunktion der Zeit. In Herz, Lungen und Milz wurden die Spitzenwerte innerhalb weniger Stunden erreicht und verschwanden allmählich im Laufe von drei Wochen. In den Oberschenkelknochen fanden sich nach 70 Tagen noch Spuren, in der Leber noch signifikante Konzentrationen und in den Nieren noch mindestens 10 % des Maximalwertes. Der Quecksilbergehalt des Blutes erreicht sofort nach i.v. Injektion sein Maximum, fällt aber innerhalb von 10 Minuten auf eine Höhe, die sich nur langsam weiter vermindert (S w e n s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 a, Versuche mit Hunden u.a.); in dieser Hinsicht bestehen keine wesentlichen Unterschiede zu Methyl- und Phenylquecksilbersalzen. Nach intraperitonealer Injektion (Ratten) von Mercurinitrat bestimmte C e m b e r die Spitzenwerte im Blut nach etwa 1/2 Stunde. Vier Stunden nach Applikation machten sie noch 0,5 % der pro ml Blut verabreichten Dosis aus.

f. Alkylquecksilber. Auf die verhältnismäßig langsame Ausscheidung des Alkylquecksilbers (z.B. Methylmercuridicyandiamid) aus den meisten Organen im Tierversuch wurde schon hingewiesen (s. S. 36). Die hohen Hg-Konzentrationen in menschlichen Organen noch Wochen oder Monate nach Alkylquecksilberexposition scheinen diese Ergebnisse zu bestätigen (s. Tab. XLVII bis L).

g. Metallische Hg-Dämpfe. G a g e (1961) konnte bei Ratten die 4 Wochen lang Hg-Dämpfe in der Konzentration von 1 mg Hg/m^3 ausgesetzt gewesen waren, in den Nieren bis zu 6 Monate lang Quecksilber nachweisen. Die Beseitigung aus dem Gehirn dauerte sogar noch länger. Nach P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n (1961) vermindert sich die Körperlast an Quecksilber nach Beendigung der chronischen Dampfexposition ebenso schnell wie nach einer einzelnen Injektion eines anorganischen Salzes.

gg. Störungen der Ausscheidungsfunktion. Die bisherigen Überlegungen setzten normale Organfunktionen voraus. In der Praxis wird man bei der Quecksilbervergiftung aber häufig besonders auf Störungen der Ausscheidungsfunktion der Niere stoßen, wobei sich auch die Frage eines Kausalzusammenhanges erheben muß. A i k a w a und F i t z (1956) gaben Patienten, die im Sterben lagen, radioaktiv markiertes Mercaptomerin. Nach dem Tod wurde die kleinste Quecksilberkonzentration in den Nieren eines schon vorher anurischen Patienten gemessen, die außerdem nur noch wenig funktionsfähiges Parenchym hatten. Die höchsten Konzentrationen erreichten die Nieren eines Patienten mit nur sehr geringer Funktionsstörung. C a l e s n i c k und W a s e (1963) verglichen die Plasmakonzentration von Radioquecksilber nach s.c. Injektion von Hg^{203} -Mercaptomerin bei Patienten mit normaler und einem mit schlechter Nierenfunktion. In diesem Fall betrug die Spitzenkonzentration 2,5mal so viel wie bei den normalen Patienten, blieb vier Stunden lang bestehen, während sie in den anderen Fällen sofort auf ein niedriges Plateau absank; 168 Stunden lang war Radioquecksilber im Plasma nachzuweisen gegenüber nur 48 Stunden bei nierengesunden Patienten.

Allgemein wird man also sagen können, daß bei Nierenfunktionsstörungen die Abgabe der Hg-Diuretika - und wohl auch anderer nierengängiger Hg-Verbindungen - aus dem Plasma bzw. Blut und die Aufnahme durch die Niere verzögert ist.

hh. Chelatbildner. Aber auch exogene Faktoren können die Verteilung des Quecksilbers beeinflussen, insbesondere die zu therapeutischen Zwecken gebrauchten Chelatbildner. N i g r o v i č (1963) stellte nach i.v. Applikation trägerfreien Radioquecksilbers ($^{203}\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$) unter dem Einfluß von Chelatbildnern die stärkste Reduzierung der Quecksilberablagerung in den Nieren der Versuchstiere (Ratten) fest, wobei Substanzen mit freien SH-Gruppen, wie z.B. Dimer-caprol (BAL) und D-Penicillamin, allen anderen überlegen waren. Dagegen führten die Chelatbildner in den Organen des HES, in Skelett, Muskulatur und Blutplasma zu einer Erhöhung des Quecksilbergehaltes. Bei isotopischer Verdünnung des Radioquecksilbers wurde die Hg-Ablagerung auch in solchen Organen reduziert, in denen vorher eine Erhöhung festgestellt worden war. E y b l, S f k o r a und M e r t l (1965) fanden ebenfalls bei Ratten eine Senkung des Quecksilbergehaltes der Nieren nach Applikation markierten Sublimats unter der Wirkung von BAL und N-acetyl-D,L-Penicillamin. Der Gehalt der Leber wurde signifikant gesteigert durch N-acetyl-D,L-Penicillamin sowie durch BAL bei 10facher Äquivalenz, dagegen gesenkt bei 100facher Äquivalenz des BAL. B e r l i n und R y l a n d e r (1964) untersuchten bei Mäusen die Wirkung von BAL auf die Quecksilberverteilung nach Injektion einer einzelnen Dosis markierten Phenylmercuriacetats. Es ergab sich eine Zunahme des Quecksilbergehaltes von Gehirn, Leber, Muskulatur bei vorübergehender Abnahme in der Niere während der 16tägigen Untersuchungsdauer. Andere Versuche zeigten, daß durch i.v. injiziertes BAL bei gleichzeitiger, einmaliger Applikation von Methylmercuridicyandiamid bei Mäusen der Übertritt des Quecksilbers aus dem Blut in die Gewebe beschleunigt wird, und zwar ganz besonders die Aufnahme durch das Gehirn; bei einer Gruppe konnte die i.m. Injektion von BAL die Ausscheidung des mehrmals applizierten Methylquecksilbers nicht signifikant erhöhen (B e r l i n, J e r k s e l l und N o r d b e r g 1965).

Chelatbildner scheinen also am ehesten die Quecksilberkonzentration in der Niere zu senken, andererseits können manche in Abhängigkeit von der Dosis des Giftes und des Chelatbildners und sicher noch weiterer Faktoren eine Vermehrung in anderen Organen bewirken. Für die Erhöhung der Quecksilberkonzentration unter dem Einfluß von Chelatbildnern macht N i g r o v i č (1963) eine verzögerte Elimination verantwortlich. E y b l, S f k o r a und M e r t l (1965) sind der Meinung, daß N-acetyl-D,L-Penicillamin im Organismus zur Bildung schlecht löslicher Quecksilberkomplexe führt, die nicht nierengängig sind und von bestimmten Organen aufgefangen werden. Im Laufe der Zeit sei dann mit einem aber-

maligen Freiwerden des Quecksilbers zu rechnen. Da Berlin und Rylander ihre Versuche mit Phenylquecksilber anstellten, könnte man hier auch an die Möglichkeit eines verzögerten Abbaues denken.

ii. Pathologische Gewebsveränderungen. Neben den bisher erwähnten, mehr den Gesamtorganismus betreffenden Einflüssen auf die Quecksilberverteilung wird man noch mit lokalen Besonderheiten im Sinne pathologischer Gewebsveränderungen rechnen müssen: Die Tatsache, daß nur funktionsfähiges Nierenparenchym Quecksilberdiuretika aufnimmt, nützt man zur szintigraphischen Diagnose von Tumoren; auch Zysten, Narben, Granulationsgewebe und Infarkte ergeben Aussparungseffekte. Dagegen zeichnen sich manche Hirntumoren durch einen Anreicherungseffekt aus, den man einer etwas verlängerten Verweildauer des Diuretikums zuschreibt (Hengst 1965). Mündinger und Gerhard (1963) zeigten in Zellen experimentell erzeugter Tumoren, daß die Bindung an Zytoplasmaproteine eine gewisse Rolle bei der Fixierung des markierten Diuretikums spielt.

jj. Schwangerschaft. Eine praktisch bedeutsame Frage ist schließlich noch, wie sich das Quecksilber bei einer Schwangerschaft verhält. Berlin (1963) fand im Tierexperiment mit anorganischem Quecksilber (Injektion von Sublimat) sehr wenig im Fetus, aber eine große Menge in der Placenta.

3. Ausscheidung des Quecksilbers aus dem Organismus

a. Ausscheidungswege

Obwohl die Niere das bei der Quecksilbervergiftung sicher am häufigsten untersuchte Organ ist, besteht bis heute keine Einigkeit darüber, ob das Quecksilber glomerulär oder tubulär sezerniert wird. Für Chlormerodrin wiesen allerdings Kessler, Hierholzer, Gurd und Pitts (1958) eine tubuläre Sekretion nach. Durch ihren Transport im Plasma als nicht ultrafiltrierbare Proteinkomplexe und ihre schwach saure Reaktion ist die tubuläre Sekretion der Quecksilberdiuretika zu erklären (Passow, Rothstein und Clarkson 1961).

Eine Stunde nach experimenteller Sublimatvergiftung (Goldhamster) fand V o i g t (1958) Quecksilber in Glomeruli und Hauptstückepithelien. Histoautoradiographisch läßt sich die größte Aktivität des Isotops in der Basalmembran der proximalen Tubuluszellen und an beiden Blättern der Bowmanschen Kapsel lokalisieren; geringer ist sie am Flimmersaum der proximalen Tubuluszellen. Im distalen Tubulus ist die Verteilung entsprechend, die Aktivität aber weniger intensiv. Die gleiche Verteilung ergibt sich in vitro in Nierenschnitten (K l e i n z e l l e r, K n o t k o v á, V a c e k und L o d i n 1963); es handelt sich also vielleicht bereits um einen Zustand, der weniger über den Ausscheidungsweg als über die Aufnahmefähigkeit der einzelnen Abschnitte des Nierenparenchyms Aufschluß gibt. Da sich aber in vivo an beiden Blättern der Bowmanschen Kapsel Quecksilber nachweisen läßt, dürfte kein Zweifel daran bestehen, daß zumindest ein Teil des Quecksilbers nach Sublimatvergiftung glomerulär filtriert wird. Der Transport durch Serumalbumin kann hierfür kein absolutes Hindernis darstellen, da kleine Albuminmoleküle auch normalerweise durch die Membran der Glomeruli gelangen und im proximalen Tubulus rückresorbiert werden (S c h n e i d e r 1964) und jede Nierenschädigung bekanntlich schnell zu vermehrter Durchlässigkeit der Filtrationsmembran mit Albuminurie führt. Andererseits können körperfremde Stoffe wie z.B. Penicillin aktiv von den Tubuluszellen sezerniert werden.

Man wird also annehmen dürfen, daß die organischen Quecksilberdiuretika in physiologischen Dosen nur oder vorwiegend tubulär ausgeschieden werden, während bei Quecksilbervergiftung mit Nierenschädigung die glomeruläre Filtration und Rückresorption besonders in den proximalen Tubuli bis zur irreversiblen Schädigung der Niere vorherrscht. Die Annahme der glomerulären Filtration wird auch durch Untersuchungen von V o i g t (1963) an Ratten nahegelegt, der bald nach Sublimatinjektion Quecksilber zwar in den Glomeruli und am Flimmersaum der proximalen Tubuli, dagegen noch nicht an deren Basalmembran fand.

C e m b e r (1962) ist der Ansicht, daß der größte Teil des nach Vergiftung von der Niere abgegebenen Quecksilbers aus geschädigten oder im Rahmen der Zellmauserung abgestoßenen Tubuluszellen stammt.

Bei der Ausscheidung von Quecksilber durch den Darm ist topographisch zu unterscheiden zwischen der Tätigkeit der Mundspeicheldrüsen etc., der Leber, des Pankreas, des Dünn- und Dickdarmes und auch des Magens. Aus der Tatsache, daß der Inhalt des menschlichen Dickdarmes nach Vergiftung eine größere Hg-Konzentration aufweist als der des Dünndarmes,

schlossen A s c h b e l und T r e t j a k o w a (1958), daß der Hauptort der Quecksilberausscheidung durch den Verdauungstrakt im Dickdarm zu suchen sei. Ob das in der Darmschleimhaut nachzuweisende Quecksilber direkt auf dem Blutweg dorthin gelangt oder nach Sekretion durch den Darm und erneuter Resorption, ist nicht sicher geklärt. Eine Reabsorption aus Sekreten von Leber, Pankreas und Brunnerschen Drüsen kann jedenfalls nicht die entscheidende Rolle spielen, wie V o i g t (1962) durch experimentelle Durchtrennung des Dünndarmes zeigt.

Die sonstigen Ausscheidungswege wie Lunge und Haut (Atmung bzw. Schweiß und Milch) scheinen eine geringere, aber kaum abgrenzbare Bedeutung zu haben (S h o e m a k e r 1957; C l a r k s o n 1965).

b. Geschwindigkeit und Menge der Ausscheidung

aa. Verschiedene Verbindungen. Verhältnismäßig leicht läßt sich das Verhältnis zwischen dem Quecksilbergehalt des Gesamtorganismus und der ausgeschiedenen Menge für die Quecksilberdiuretika auch beim Menschen experimentell überprüfen: Nach G r o s s m a n n, W e s t o n, L e h m a n, H a l p e r i n, U l l m a n n und L e i t e r (1951) werden in den ersten 24 Stunden nach i.v. oder s.c. Injektion von 2 ml Thiomerin 60 bis 95 % des injizierten Quecksilbers im Urin ausgeschieden, in den ersten 3 Stunden nach i.v. Injektion annähernd 50 %. Nach s.c. Applikation ist die Ausscheidung in den ersten 30 bis 60 Minuten etwas verzögert. G r e e n l a w und Q u a i f e (1962) fanden für Neohydrin eine biphasische Ausscheidungskurve: Die erste Portion wurde ausgeschieden mit einer Halbwertszeit von 5 1/4 Stunden und entsprach etwa 75 % der Dosis; der Rest hatte eine Halbwertszeit von annähernd 7 Tagen. Nach i.m. oder i.v. Injektion von Meralluride sollen nach G o l d w a t e r und N i c o l a u (1966) von gesunden Menschen innerhalb von 12 Stunden bis zu 80 % des Quecksilbers - vorwiegend im Urin - ausgeschieden werden und bis zu 100 % in 24 Stunden.

Für anorganisches Quecksilber geben P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n (1961) auf Grund von Tierversuchen drei Phasen der Ausscheidung an: Etwa 22 % der Dosis werden in den ersten 4 Tagen - vorwiegend durch den Stuhl - ausgeschieden (Halbwertszeit: 11 Tage); dann herrscht die Urinausscheidung mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen vor, bis insgesamt 80 % den Körper verlassen haben. Der Rest wird mit einer Halbwertszeit von 100 Tagen abgegeben.

Nach U l f v a r s o n (1962) beträgt die biologische Halbwertszeit für Methylquecksilbersalze 15 bis 20 Tage, für Methoxyäthyl-Hg-Hydroxyd 4 bis 10 Tage und für Mercurinitrat und Phenyl-Hg-Hydroxyd anfangs 4 bis 10 Tage (Versuche mit Ratten).

bb. Einfluß von Chelatbildnern u.a. Bei der Therapie der Quecksilbervergiftung ist der Einfluß von Chelatbildnern auf die Ausscheidung wichtig: E y b l, S f k o r a und M e r t l (1965) stellten experimentell keine erhöhte Quecksilberausscheidung durch N-acetyl-D,L-Penicillamin nach Sublimatvergiftung fest, BAL in entsprechenden Dosen zeigte sich in dieser Hinsicht als wirksamer. Bei Menschen sind die Ergebnisse unterschiedlich (s. S. 82 - 83). Auch nach Gabe von Penicillin zur Therapie von Infektionskrankheiten wurde manchmal eine Steigerung der Hg-Ausscheidung beobachtet (H i r s c h m a n, F e i n g o l d und B o y l e n 1963).

cc. Quecksilbergehalt des Kots. Schließlich sind noch einige Bemerkungen zum Quecksilbergehalt des Kots, insbesondere sein Verhältnis zur Ausscheidung im Urin erforderlich.

T o m p s e t t und S m i t h (1959) wiesen bei 24 Personen ohne Quecksilberanamnese Mengen von 0,055 bis 0,180 mg Hg in der täglichen Stuhlausscheidung (Durchschnitt: 0,090 mg/Tag) nach, dagegen im Urin bei den gleichen Personen weniger als 0,005 mg/Tag (Dithizonmethode).

B o r b e l y (1960) hält bei nicht exponierten Menschen eine durchschnittliche Hg-Ausscheidung von 0,005 mg im Stuhl gegenüber ungefähr 0,008 mg im Urin pro Tag für normal und setzt eine durchschnittliche Aufnahme von 0,020 mg Hg/Tag voraus.

H e r b s t, O l i s c h e r, W i e c h e r t und K l ö k k i n g (1963) bestimmten im Kot eines Schmierkurpatienten in den ersten Wochen der Behandlung Werte zwischen 0,004 und 0,008 mg Hg/100 g, in der zweiten Woche 0,002 bis 0,026, in der dritten 0,013 bis 0,126 mg/100 g. Bei drei nicht behandelten Mitpatienten, die im gleichen Raum lagen, erreichte der Quecksilbergehalt des Kots während der Behandlung bis zu 0,047 mg/100 g, in den Wochen danach zwischen 0,005 und 0,032 (Dithizonmethode nach M a s s m a n n und S p r e c h e r 1957). Ein zahlenmäßiges Verhältnis zwischen Kot- und Urinkonzentrationen ließ sich nicht feststellen.

Grossman, Weston, Lehman, Halperin, Ullmann und Leiter (1951) untersuchten mittels einer Dithizonmethode den Quecksilbergehalt von Stuhl und Urin bei Patienten, die wegen chronischer Herzinsuffizienz mit Thiomerin behandelt wurden. Pro Tag wurden bei nierengesunden Patienten nie mehr als 1,8 mg Hg im Stuhl ausgeschieden, nur wenige Prozent der injizierten Menge; Beträge über 0,3 mg Hg/Tag fanden sich in einem Fall noch 6 Tage nach der letzten Injektion. Ein Patient mit einer Nierenkrankheit schied relativ größere Beträge im Stuhl aus (bis 11 mg Hg/Tag) als die anderen Patienten, während die Ausscheidung durch die Nieren relativ geringer war.

Cember (1962) untersuchte bei Ratten den Einfluß der Dosis an injiziertem anorganischem Quecksilber (Mercurinitrat) auf die Ausscheidung. Dabei wurde die größere Menge in allen Fällen durch den Magendarmtrakt abgegeben, bei Steigerung der Dosis spielte jedoch der Weg durch den Urin in den Tagen unmittelbar nach Injektion eine zunehmende Rolle. Man könnte hier an eine dosisabhängige Schädigung der glomerulären Filtrationsmembran mit zunächst erhöhter Durchlässigkeit denken.

In einem von Aschbel und Tretjakowa (1958) beschriebenen Fall von schwerer chronischer Hg-Vergiftung durch Hg-Dampf und Diäthylquecksilber wurden noch 1 1/2 Monate nach Beendigung der Exposition im Kot 1,3 bis 6 mg Hg/24 Stunden aufgefunden gegenüber nur 0,08 bis 0,214 mg/24 Stunden im Urin, und zwar offenbar unabhängig von der Therapie mit Unithiol. In diesem Fall bestand neben einer toxischen Enzephalopathie u.a. auch eine auf die Vergiftung zurückgeführte Nierenschädigung.

III. EINGRIFFE DES QUECKSILBERS IN DEN ORGANISMUS

1. Toxizität, Wirkungsmechanismus, Toleranz des Körpers

=====

a. Erfahrungen über den Grad der Toxizität, Toleranz, Dosis letalis

aa. Metallisches Quecksilber und anorganische Verbindungen. In früheren Zeiten sollen zur Ileustherapie Mengen metallischen Quecksilbers bis zu 1 kg peroral verabreicht worden sein; die Damen der Gesellschaft pflegten regelmäßig Quecksilber einzunehmen, um Glanz und Farbe der Haut zu veredeln (Ehrhardt und Sonntag 1964). Bei der Passage von 100 bis 500 g metallischen Quecksilbers durch den Magendarmtrakt werden in der Regel keine toxischen Effekte beobachtet. Vereinzelt kommen aber auch Stomatitis und Durchfall, gelegentlich sogar schwere tödliche Vergiftungen vor (Goldwater 1957). Janusch und Günther (1962) behandelten einen Patienten, der etwa 10 ml metallisches Quecksilber versehentlich geschluckt hatte und die Symptome einer akuten Gastritis zeigte. Auf dem Röntgenbild konnte in den nächsten Tagen die Passage kleiner metallischer Fleckschatten bis in das Colon verfolgt werden. Die relativ geringe Toxizität des in dieser Form aufgenommenen Quecksilbers wird mit der sehr geringen Löslichkeit im Magensaft erklärt (Moeschlin 1964).

Fein verteiltes metallisches Quecksilber, wie es in der "grauen Salbe" vorliegt, wird dagegen offenbar leicht durch Schleimhäute resorbiert. So berichteten Stutte und Groh (1961) von einem 5jährigen Mädchen, bei dem Polyneuritis, Encephalopathia mercurialis, extrapyramidale Hyperkinesen, Asynergie und ein organisches Psychosyndrom nach intrarektaler Applikation dieser Salbe aufgetreten waren.

Quecksilberdepots im Gewebe rufen offenbar nur extrem selten toxische Allgemeinerscheinungen hervor (Schulz und Beskind 1960; Ehrhardt und Sonntag 1964) und wahrscheinlich nur dann, wenn das Depot auf irgendeine Weise Anschluß an den Kreislauf gewinnt, wie in einem von Johnson und Koumides (1966) angegebenen Fall (s.S. 115). Presser und Florange (1954) halten die Bleiverunreinigung des Quecksilbers in den üblichen Haushaltsthermometern für einen wichtigen pathogenetischen Faktor bei den seltenen Allgemeinreaktionen (s. S. 16, 114). Selbstmordversuche durch i.v. Injektion metallischen Queck-

silbers wurden vergeblich unternommen (M o e s c h l i n 1964; E h r h a r d t und S o n n t a g 1964), führten aber gelegentlich zu heftigen vorübergehenden Intoxikationserscheinungen (S o l l m a n n 1957; P r e s s e r und F l o r a n g e 1954). Ähnlich wurden Schwindel, Erbrechen und Durchfall bei iatrogener Quecksilberembolie beobachtet (B u x t o n, H e w i t t, G a d s d e n und B r a d - h a m 1965; s. S. 114).

Der MAK-Wert für Hg-Dampf von $0,1 \text{ mg Hg/m}^3$ wird vielfach als zu hoch angesehen; allerdings ist zu berücksichtigen, daß die individuelle Empfindlichkeit großen Schwankungen unterworfen ist (M o e s c h l i n 1964). Einerseits sind Vergiftungs-fälle bekannt, in denen die Quecksilberkonzentration der Luft nie mehr als $0,065 \text{ mg/m}^3$ betragen hatte, andererseits wurden auch schon Konzentrationen von durchschnittlich $0,201 \text{ mg/m}^3$ jahrelang symptomlos toleriert (G o l d w a t e r, J a - c o b s und L a d d 1963).

Die tödliche Dosis anorganischer Quecksilbersalze beträgt nach A r e n a (1963) 0,5 bis 4 g für Erwachsene, nach M o e s c h - l i n für Sublimat und Cyanid zwischen 0,2 und 1 g. M ø l - l e r (1961) hält im Durchschnitt eine resorbierte Menge von 0,1 bis 0,3 g Sublimat für tödlich. B o n c i u und P e - t r o v i c i (1962) geben folgende tödliche Dosen für den Menschen an: 0,1 g für Mercuricyanid, etwas mehr als 0,1 g für Oxycyanid, 0,2 bis 0,5 g für Sublimat. Quecksilberjodid ist schlecht löslich und daher verhältnismäßig ungiftig (M o e s c h l i n); HgS halten T i m m, N a u n d o r f und K r a f t (1966) auf Grund von Tierversuchen für ge-fährlicher, als man bisher annahm.

Mercurisalze sind in der Regel toxischer als Mercuroverbindun-gen, Vergiftungen wurden aber auch schon durch 0,1 und 0,2 g Kalomel hervorgerufen (M o e s c h l i n 1964). Nach M ø l - l e r (1961) kann unter Umständen auch die perorale Aufnahme von mehreren Gramm Sublimat wegen des sofort einsetzenden heftigen Erbrechens überlebt werden, M o e s c h l i n (1964) hält den Grad der Magenfüllung zum Zeitpunkt der Giftaufnahme für wesentlich.

bb. Organische Verbindungen. Phenylquecksilberverbindungen scheinen weniger toxisch zu sein als die anorganischen Salze (M ø l l e r 1961; B e r l i n 1963; G o l d w a t e r, J a c o b s und L a d d 1963; G o l d w a t e r, L a d d und J a c o b s 1964; L a d d, G o l d w a t e r und

Jacobs (1964). Massmann (1957) berichtete über eine Gruppe von 26 Personen, die bis zu 6 Jahre lang Luftkonzentrationen zwischen 0,24 und 3,20 mg/m³ an Phenylquecksilberbrenzkatechin ausgesetzt waren ohne klinische Zeichen einer Intoxikation. Ein von Goldwater, Ladd und Jacobs (1964) beobachteter 26jähriger Mann, der eine 12%ige Lösung von Phenylmercuriacetat in Benzol und Eisessig verschluckt hatte, erholte sich ohne irgendwelche Anzeichen für eine toxische Quecksilberwirkung, abgesehen von Spuren Albumin, die vorübergehend im Urin waren. Allerdings wurde er mit hohen Dosen BAL behandelt.

Goldwater, Jacobs und Ladd (1963) untersuchten die Verhältnisse in einem Betrieb, in dem zwischen 1959 und 1962 vorwiegend organische Quecksilberverbindungen hergestellt wurden. Die Konzentration in der Luft betrug zwischen 0,002 und 2,390 mg Hg/m³, in einem anderen Betrieb mit ähnlicher Produktion zwischen 0,040 und 0,970 mg/m³. Klinische Symptome einer Vergiftung bestanden in keinem Fall! Aschbel und Tretjakowa (1958) beschrieben den Fall eines Arbeiters, der 4 1/2 Monate lang Dämpfen von metallischem Hg und Diäthylquecksilberstaub ausgesetzt gewesen war, wobei die Luftkonzentrationen "oftmals die zulässige Größe von 0,00001 mg/l (= 0,01 mg/m³) überschritten" hatten. Der Patient verstarb nach 51tägigem Klinikaufenthalt unter den Zeichen einer progressiven Encephalopathie an einer therapieresistenten Pneumonie. Die organischen Quecksilberverbindungen können also offenbar auch hinsichtlich ihrer Toxizität nicht als einheitliche Gruppe angesehen werden (Berlin 1963).

Eine Sonderstellung nehmen die organischen Quecksilberdiuretika ein. Leff und Nussbaum (1957) fanden bei einer Gruppe von 48 Patienten, die verteilt auf einen Zeitraum von vier Jahren Gesamtmengen zwischen 6 240 und 78 560 mg Hg in Form von Diuretika (Neohydrin) bekamen, keine Zeichen einer Nierenschädigung. Andererseits trat auch schon nach nur zwei Injektionen Mersalyl in üblichen therapeutischen Dosen das Bild der akuten Nierentubulusnekrose auf (Freeman, Maher und Schreiner 1962).

b. Wirkungsmechanismus und Ursachen der Toxizität

aa. Eingriffe in den Zellstoffwechsel, Kompensationsmechanismen. Wie andere Schwermetalle greift das Quecksilber auch in kleineren lokalen Konzentrationen z.B. durch Enzyminhibition in den Zellstoffwechsel ein; höhere Konzentrationen füh-

ren zur Eiweißdenaturierung. Auf diese Weise sind wohl Organschädigungen als auch pharmakologische Wirkungen möglich. Durch Verbindung des Quecksilbers mit SH-, NH₂-, COOH- oder Phosphatgruppen von Eiweißkörpern entstehen mehr oder weniger stabile Metallproteide. Auf der Blockierung derartiger Gruppen dürfte die Hemmung der Enzymaktivitäten beruhen (H i r t h 1964; K o ś m i d e r 1965). Neben der Beeinträchtigung der aktiven Gruppen selbst können diese Bindungen natürlich auch z.B. metallische Aktivatoren oder Kofenzyme verdrängen (H i r t h).

Dabei bleibt die Frage offen, ob der Angriffspunkt der direkten Hg-Wirkung an der Zelle nur durch chemische Affinitäten zu irgendwelchen Gruppen bestimmt wird, oder ob noch andere Faktoren, die z.B. die Zugänglichkeit dieser Stellen regeln, dabei von Bedeutung sind (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n 1961). In diesem Falle wird etwa die Zellmembran der erste Ort der Metallwirkung sein; ihre Permeabilität folgt dem Alles-oder-Nichts-Gesetz, weshalb erst eine bestimmte Metallkonzentration erforderlich ist, bis das Quecksilber von der Oberfläche ins Zellinnere gelangt (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n 1961).

Als Ort der Quecksilberbindung und wahrscheinlich -wirkung in der Niere nach Applikation von Chlormerodrin, Mersalyl, Sublimat oder p-Chlormercuribenzoat in pharmakologischen Dosen fanden C a f r u n y, K o m o r n und H e n d r i x (1961; Versuch mit Hunden) vorwiegend die basalen Teile der proximalen Tubuluszellen. Bei gleichem Hg-Gehalt ergab Chlormerodrin die größte, Sublimat eine mittlere, Mersalyl und p-Chlormercuribenzoat die geringste histochemisch feststellbare Konzentration. Außer von der Art der Verbindung war diese noch abhängig von der Höhe der applizierten Dosis. T a u g - n e r, I r a v a n i, z u m W i n k e l und A s l a m (1963) stellten fest, daß je nach Art des Diuretikums sogar verschiedene Abschnitte des proximalen Tubulus für die Hg-Speicherung zu unterscheiden sind (Versuche mit Ratten und Mäusen). Damit ist allerdings noch keineswegs geklärt, in welcher Weise verschiedene Hg-Verbindungen zur Diurese führen bzw. warum p-Chlormercuribenzoat, das im Prinzip die gleiche Verteilung innerhalb der Niere zeigt wie die anderen genannten Verbindungen, nicht diuretisch wirksam ist. Man kann also weder aus der Hg-Verteilung noch aus der Hg-Konzentration ohne weiteres auf die zu erwartende pharmakologische - und analog dazu wohl toxische - Wirkung schließen, wenn man nicht weiß, ob anorganische Quecksilberionen oder ob Strukturen gebunden sind, die sich chemisch vielleicht ganz anders verhalten.

Kleinzeiler, Knotkvá, Vacek und Lodin (1963) schlossen aus in-vitro-Versuchen, daß die Ursache für die Hg-Diurese nicht in einer Behinderung der aktiven Na⁺-Rückresorption durch Reaktion mit Membran-Thiolgruppen, sondern in einer Permeabilitätserhöhung der Tubulus-Basalmembran für Na⁺ und Wasser zu suchen sei. Dagegen beobachtete Košmider (1965) nach experimenteller chronischer Vergiftung mit Hg-Dampf (Kaninchen) bei Untersuchung der Enzymaktivitäten Anzeichen für eine Störung der Na⁺- und K⁺- Rückresorption durch die Zellmembran der Tubuli und sah darin eine Erklärung für die diuretische Wirkung des Quecksilbers. Nach Passow, Rothstein und Clarkson (1961) lassen sich experimentell Störungen des aktiven Na⁺- und K⁺- Transports und eine Steigerung der passiven K⁺- Abgabe durch Quecksilber außer an Nierenschnitten auch z.B. an menschlichen Erythrozyten nachweisen; als Erklärung für die toxischen Wirkungen, die im Extremfall zum Zelltod führen, können die Behinderung der Stoffzufuhr (Glucoseaufnahme z.B. durch Erythrozyten oder Muskelzellen) als Wirkung auf die Zellmembran bzw. die Blockierung der Zellatmung im Inneren der Zelle dienen. Kleine Hg-Konzentrationen können dagegen die Zellatmung sogar aktivieren (Passow, Rothstein und Clarkson 1961).

Die Ursache der kardiotoxischen Wirkung von Quecksilberdiuretika und anderen Hg-Verbindungen sieht Kähler (1960) ebenfalls in Eingriffen in den Zellstoffwechsel im Sinne einer Blockierung von Thiolenzymen. Košmider konnte im Tierexperiment nach chronischer Quecksilbervergiftung Stoffwechselstörungen in Zellen der Kleinhirnrinde nachweisen, die auf eine lokale Wirkung schließen ließen.

Grundsätzlich dürfte der Unterschied zwischen pharmakologischer und toxischer Wirkung des Quecksilbers also vorwiegend eine Frage der lokalen Konzentration sein, wenn man das Verhalten einer einzelnen Verbindung vergleicht. Von lokalen, direkten Giftwirkungen sind allerdings noch sekundäre Stoffwechselstörungen zu unterscheiden. Nach Stejskal (1965) werden z.B. hypoxämische, durch Quecksilber hervorgerufene Kreislaufstörungen im Bereich der Niere oder des Darmes teils durch vaskuläre Spasmen, teils durch paralytische Dilation besonders der Kapillaren erklärt; diese Veränderungen sollen schon im frühesten Stadium der Vergiftung auftreten können. Man muß also eine direkte Beeinflussung der Gefäßinnervation durch Quecksilber annehmen. Daß auch eine direkte Gefäßschädigung möglich ist, zeigte Košmider (1965) durch den Nachweis saurer Mucopolysaccharide in der Aortenwand von Kaninchen bei chronischer Quecksilbervergiftung.

wie in den geschädigten Nierentubuli konnte V o i g t (1958) nach experimenteller Sublimatvergiftung auch in den nekrotischen Bereichen der Darmschleimhaut Hg nachweisen, außerdem aber in den Wandungen von Kapillaren der Mucosa und Arteriolen der Submucosa. Es bestehen also Hinweise sowohl für eine unmittelbare Schädigung der Nierentubulus- und Darmschleimhautepithelien durch Quecksilbersalze, als auch für eine indirekte, hypoxämische Störung, die am ehesten natürlich Organe treffen kann, die für Sauerstoffmangel besonders empfindlich sind. So mögen z.B. relativ geringe Quecksilberkonzentrationen im Gehirn zu empfindlichen Störungen führen.

An Unterschiede in der Empfindlichkeit einzelner Organe für Hg-Wirkungen läßt auch die Tatsache denken, daß in der Leber nach Sublimatvergiftung trotz ebenfalls erheblicher Hg-Anreicherung, wie V o i g t (1958) feststellt, nicht unbedingt morphologische Schäden zu finden sind. Solche Unterschiede könnten z.B. verursacht werden durch besondere Kompensationsmechanismen, die den Zusammenbruch des Zell- und Organstoffwechsels weitgehend aufhalten. Zu diesem Schluß führt die Beobachtung H i r t h s (1964), daß die Aktivität der Bernsteinsäuredehydrogenase in der Niere auch bei Einlagerung großer Quecksilbermengen nur zum Teil blockiert wird. Als Beispiel kann auch dienen, daß junge Erythrozyten in vivo empfindlicher sind für die Zerstörung durch SH-Hemmer (z.B. p-Hydroxymercuribenzoat) als ältere; der Gehalt an SH-Gruppen, der niedrig ist bei vielen Arten hämolytischer Anämien, soll eine Art Schutzfunktion für die Erythrozytenmembran haben (G a r b y, A g a r w a l und L i n d b l a d 1964).

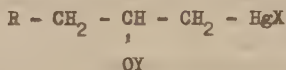
bb. Chemische Struktur und Toxizität. Es wurde bereits angedeutet, daß die chemische Struktur von Hg-Verbindungen nicht ohne Einfluß auf die Toxizität zu sein scheint. Vergleicht man zunächst die Toxizität des Quecksilbers mit der anderer Metalle, so ist festzustellen, daß aus der gleichen Gruppe des Periodensystems Zink relativ ungiftig, dagegen Cadmium wie Quecksilber sehr toxisch ist. Andere Metalle mit großer Affinität zu SH-Gruppen, nämlich Kupfer, Blei und Silber, verhalten sich in biologischen Systemen oft ganz anders als Quecksilber (P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k - s o n (1961). Die Enzymblockierung durch Bindung von SH-Gruppen genügt also wahrscheinlich nicht zur Erklärung der Toxizität des Quecksilbers. Nach T i m m, N a u n d o r f und K r a f t (1966) ist die Bildung und Speicherung von HgS in Nervenzellen möglicherweise von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der chronischen Quecksilbervergiftung mit ihren bekannten neurologischen Erscheinungen.

Den Unterschied in der Toxizität organischer und anorganischer Hg-Verbindungen hält K ä h l e r (1960) vor allem für quantitativ, weniger qualitativ bedingt. B e r l i n (1963) führt ihn dementsprechend auf verschiedene Verteilung und Ausscheidungsraten zurück; die geringere akute Toxizität des Phenylquecksilbers sei mit der langsameren Ausscheidung aus dem Blut und einer entsprechend geringeren akuten Belastung der Niere im Vergleich zu anorganischen Salzen zu erklären. Auch G a y e r und P a r t o w i (1962) nehmen für alle chemischen Formen des Quecksilbers einen prinzipiell gleichen Wirkungsmechanismus an. Andererseits ist die wesentlich geringere lokale Reizwirkung der Phenylmercuriverbindungen im Vergleich etwa zu Sublimat bekannt. Protein wird durch diese Verbindungen nicht gefällt (M ø l l e r 1961). Man muß also wohl annehmen, daß sich das Phenyl-Hg auch im Organismus weniger toxisch verhält. Nach L a d d, G o l d - w a t e r und J a c o b s (1964) sind so in der Arbeitsmedizin keine Vergiftungsfälle durch Phenylquecksilber bekannt, wenn man von Dermatitis absteht. Auch die ausgesprochen nephrotropen organischen Quecksilberdiuretika verursachen ja nur selten und nur unter besonderen Bedingungen Nierenschäden (s. S. 71). Diese unterschiedlichen Tatsachen machen einen großen Nachteil der meisten bisherigen Untersuchungen, soweit sie sich mit der quantitativen Hg-Bestimmung befaßten, deutlich, daß nämlich nicht auch qualitativ zwischen den einzelnen Verbindungen unterschieden wurde. Toxizität des Phenylquecksilbers zum Beispiel könnte dann in einem ganz anderen Licht erscheinen, wenn man den Abbau zu anorganischem Quecksilber (s. S. 30) berücksichtigte, der allerdings dem Zeitfaktor unterworfen ist.

Metallisches Quecksilber muß zunächst oxydiert werden, um im Körper toxische Effekte erzielen zu können. (C l a r k s o n 1965; B u x t o n, H e w i t t, G a d s d e n und B r a d h a m 1965) Die unterschiedliche Toxizität von Dampf und flüssigem Metall läßt sich dabei durch die verschiedene Oberflächengröße und infolgedessen verschieden schnelle Oxydation erklären.

Die Toxizität anorganischer Quecksilbersalze wird bekanntlich durch Löslichkeit, Dissoziationsgrad bzw. -geschwindigkeit mitbestimmt. Nach B o n c i u und P e t r o v i c i (1962) ist die Verschiedenheit der toxischen Wirkungen auch verknüpft mit dem Prozentsatz an Hg in den einzelnen Salzen (Oxycyanid 85,4 %, Cyanid 79,3 %, Sublimat 73,9 % Hg). Ausserdem wiesen sie auf die zusätzliche Bedeutung des Radikales -CN hin: Oxycyanid sei daher toxischer als Sublimat, aber weniger toxisch als das Cyanid.

An Nebenwirkungen der Hg-Diuretika sind solche zu unterscheiden, die durch die Diurese an sich, und andere, die durch den Hg-Gehalt verursacht werden (Freeman, Maher und Schreiner 1962). Ungelöst ist die Frage, ob die pharmakologische Wirkung dieser Diuretika auf das unzeretzte Molekül oder die Abgabe von Ionen zurückgeht (Passow, Rothstein und Clarkson 1961; Calesnick und Wase 1963). Nach Friedman (1957) ist die Toxizität der Diuretika mit der allgemeinen Formel:



hauptsächlich bestimmt durch die Gruppe R. Die größte cardio-toxische und lokal reizende Wirkung soll dabei durch X = -OH oder -OAc zustande kommen und deutlich vermindert werden, wenn man sie durch Theophyllin oder Thioglycolsäure ersetzt. Allerdings führt diese Maßnahme nicht immer zum gleichen Effekt, was nach F r i e d m a n gegen einen echten strukturellen Zusammenhang spricht; andererseits kann man die toxischen Eigenschaften dieser Diuretika abschwächen, ohne gleichzeitig die Fähigkeit zur Diurese zu beeinträchtigen.

cc. Erhöhung der Toxizität durch medikamentöse Interferenzen.

Eine alte Erfahrung ist, daß Hg-Verbindungen, z.B. Kalomel, mit Jodpräparaten zu Interferenzen führen können. So soll es nach Applikation von Quecksilbersalben auf das Augenlid bei gleichzeitiger Verwendung von Kaliumjodid zu Hornhautperforationen gekommen sein (B o u v i e r, T h é n o t und M o l i m a r d 1963). Dabei bildet sich nämlich HgJ_2 , das in Anwesenheit von KJ im Überschuß in Lösung geht und eine äußerst ätzende Substanz darstellt.

Moeschlin (1964) warnt vor der Anwendung von Antipyrim-Präparaten bei der Therapie der Quecksilbervergiftung; da sonst giftige Verbindungen entstehen.

Id. Bedeutung des Aufnahmeweges für die Toxizität. Von entscheidender Bedeutung für die Toxizität kann auch der Aufnahmeweg des Quecksilbers sein. So ist metallisches Hg verhältnismäßig unschädlich bei langsamer Resorption durch Verdauungstrakt oder Haut, dagegen sehr toxisch bei Inhalation in Dampfform (S h e r und N e f f 1964). Die Geschwindigkeit der Aufnahme dürfte hier der entscheidende Faktor sein.

Anorganische Quecksilberverbindungen sind bei parenteraler Verabreichung toxischer als organische. Diese haben bei peroraler Verabreichung etwa die gleiche Toxizität wie parenteral, während anorganische Verbindungen peroral weniger toxisch wirken (S w e n s s o n, L u n d g r e n und L i n d s t r ö m 1959 b).

ee. Höhe der Dosis, Geschwindigkeit der Aufnahme, lokale Konzentration. Schließlich wird das Ausmaß der Schädigung immer abhängen von der Höhe der Dosis, Geschwindigkeit der Aufnahme und lokalen Konzentration, die das Quecksilber irgendwo im Organismus erreicht. So wurde die Nierenschädigung durch Quecksilberdiuretika in Beziehung gebracht zur Höhe der Dosierung (F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r 1962; vgl. aber S. 80). Auch kann man im Tierexperiment durch schnelle i.v. Injektion hoher Dosen dieser Diuretika innerhalb weniger Stunden den Tod durch Herzstillstand herbeiführen; kleinere Dosen können nach ein bis zwei Wochen diese Wirkung haben; mit sublethalen, über Monate verabreichten Dosen erzielt man chronische Vergiftungserscheinungen (F r i e d m a n 1957). Eng mit Dosierung und Aufnahmegeschwindigkeit hängt natürlich die lokal erreichte Konzentration zusammen. Ob eine Eiweißfällung reversibel ist oder zur Koagulationsnekrose führt, wird z.B. von den relativen Konzentrationen der Reaktionspartner abhängen. Mit der lokalen Konzentration im Herzmuskel erklärt K ä h l e r (1960), wie gesagt, die verschiedenen Grade einer kardiotoxischen Wirkung des Sublimats und anderer Hg-Verbindungen. Den Hauptunterschied auch in der Nierenwirkung organischer und anorganischer Verbindungen sehen P a s s o w, R o t h s t e i n und C l a r k s o n in der lokal wirksamen Konzentration.

ff. Vorschädigung und Toxizität. Als letzter Punkt sei noch erwähnt, daß die Vorschädigung eines Organs, so der Niere durch akute Glomerulonephritis, chronische Pyelonephritis, diabetische Glomerulosklerose, Niereninfarkt, Nephrosklerose oder Karzinom für eine zusätzliche Quecksilberschädigung prädestinieren können (F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r 1962).

2. Durch Quecksilber verursachte Krankheitsbilder und Organschäden

=====

a. Ätiologie, klinischer Verlauf, anatomischer Befund

aa. Vergiftung durch Hg-Dämpfe. Die Inhalation metallischer Quecksilberdämpfe kann zu akuten, subakuten und chronischen klinischen Bildern führen, die in Symptomatologie und anatomischem Befund gewisse Unterschiede aufweisen. Zur Beurteilung des diagnostischen Wertes quantitativer Quecksilberbestimmungen wird es besonders erforderlich sein, die klinischen Befunde mit entsprechenden Organveränderungen einerseits und der Exposition, die dazu geführt hat, andererseits zu vergleichen.

Das durch Inhalation metallischen Quecksilbers oder seiner Salze (in Staubform) entstandene akute Krankheitsbild zeichnet sich aus durch lokale Schädigung der Atemwege mit Bronchitis oder Bronchopneumonie (M o e s c h l i n 1964), Tachypnoe, Temperatursteigerung und eventuell Spontanpneumothorax (V i g n o l i, G u i l l e r m e, B a d r e, M o r e l und A r d o r i n o 1963). Die Folgen sind natürlich Ateminsuffizienz und Kreislaufüberlastung. Nach B o r b é l y (1960) treten als Initialsymptome der akuten Quecksilberdampfvergiftung Metallgeschmack, Brechdurchfall, manchmal Kreislaufschwäche auf, auch schon am ersten Tag Albuminurie, während Stomatitis, Gingivitis und Schwellung der Speicheldrüsen einige Tage auf sich warten lassen.

M o e s c h l i n (1964) beobachtete bei Überlebenden eine relativ schnelle Zurückbildung der lokalen Symptome und Übergang in ein chronisches Stadium.

Fälle: M a t t h e s, K i r s c h n e r, Y o w und B r e n n a n; L o r e n z (s. S. 117).

Die subakute Vergiftung durch Hg-Dampf manifestiert sich nach V i g n o l i, G u i l l e r m e, B a d r e, M o r e l und A r d o r i n o (1963) in den meisten Fällen in folgender Weise:

Atemwege: Heftige Bronchialreizung, in schweren Fällen Lungenödem mit Pleuraödem.

Magendarmtrakt: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erbrechen.

Sonstige Symptome: Heftige Kopfschmerzen, Asthenie, Stomatitis, Albuminurie.

Bei der chronischen Vergiftung unterscheidet M o e s c h l i n (1964) Fälle, die mit einer subakuten Vergiftung beginnen und allmählich in die chronische Form übergehen, um dann jahrelang anzudauern, von primär chronischen mit ganz schleichendem Beginn. Im einzelnen ergeben sich Symptome von seiten folgender Organe und Systeme:

Nervensystem: Die der eigentlichen Vergiftung oft vorausgehenden neurasthenischen Erscheinungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Gedächtnisschwäche sind uncharakteristisch und können auch bei gesunden Personen vorkommen (K u d s k 1965 a; M o e s c h l i n 1964).

Ein feinschlägiger Intentionstremor der Finger, Augenlider und Zunge wird meist als erstes und vorherrschendes objektives Symptom beschrieben und läßt sich besonders gut durch Schriftproben nachweisen; für die Differentialdiagnose gegen multiple Sklerose ist von Bedeutung, daß dieser Tremor im Laufe der Bewegung nicht zunimmt (M o e s c h l i n 1964). Nach C a f f i und S t r a n e o (1961) manifestiert sich der Tremor zuerst an den unteren Gelenken, um sich dann allmählich auf die oberen auszudehnen; auch treten weitere Kleinhirnsymptome auf wie z.B. Adiadochokinese, Nystagmus und skandierende Sprache.

Zu den klassischen Symptomen der chronischen Vergiftung gehört auch die als "Erethismus mercurialis" bezeichnete abnorme psychische Reizbarkeit der Patienten, die in späteren Stadien auftritt, kombiniert mit Schlaflosigkeit, depressiver Stimmungslage, Blässe, Abmagerung bis zur Kachexie (M o e s c h l i n 1964).

Daneben werden gelegentlich noch verschiedenartige neurologische Störungen beobachtet. Statt des Intentionstremors kann mehr ein Ruhetremor auftreten (C a f f i und S t r a n e o 1961; D u p o n t, D e n i m a l und G o m e z 1961). Beschrieben wurden im Zusammenhang mit chronischer Quecksilbervergiftung auch amyotrophische Lateralsklerose, Bulbärparalyse, Enzephalopathie, Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. ulnaris (M o e s c h l i n 1964). Nicht ungewöhnlich sind verstärkte Sehnenreflexe sowie vasomotorische Störungen (N o e 1960) bzw. vegetative Dystonie (B o r b é l y 1960). Im Bereich der Extremitäten kommen allgemeine Schwäche, Paresen und Paralysen vor (B e n n i n g 1958). Schwindel und Schwerhörigkeit wurden auf zentrale Läsionen des N. statoacusticus (M o e s c h l i n 1964), Gesichtsfeldausfälle auf Neuritis optica oder auch Schäden im Be-

reich der Sehrinde oder der Corpora geniculata (C a f f i und S t r a n e o 1961) zurückgeführt. Die Koordination der Augenmuskelbewegungen kann ebenso wie die Pupillenreaktion gestört sein; von den äußeren Muskeln ist am häufigsten der Rectus lateralis paralytisch (C a f f i und S t r a n e o 1961).

Objektive neurologische Symptome wie Muskelatropie oder pathologische Reflexe können bei der chronischen Vergiftung aber fehlen, wie z.B. in zwei von D u p o n t, D e n i - m a l und G o m e z (1961) angegebenen Fällen. Der eine Patient bot Symptome der klassischen Quecksilberneuasthenie bzw. des Erethismus mercurialis zusammen mit Ruhetremor; die Anzeichen im zweiten Fall - mit der gleichen Exposition - erinnerten an die Tetralogie der "Chorea fibrillaris" (M o r - v a n 1890): Fibrillationen, Schmerzen, vasomotorische Störungen und seelische Veränderungen. Die Ursache der arteriellen Hypertonie, die bei chronischer Hg-Vergiftung auch ohne erhebliche Nierenschädigung auftreten kann, sieht B o r b é l y (1960) in nephrogenen, neurogenen (vegetativer Dystonie) und psychogenen Faktoren. Letztere sollten primär durch die toxische Enzephalose, sekundär auch durch die sozialen Folgen der Vergiftung bedingt sein.

Mund- und Nasenraum: B e n n i n g (1958) stellte in der Anamnese von Arbeitern mit chronischer Quecksilbervergiftung in den meisten Fällen als erste und vorherrschende Störung Stomatitis und Gingivitis, vielfach mit Zahnverlust, fest. Auch B o r b é l y (1960) fand in fast 100 Fällen regelmäßige Angaben über oronasale Erkrankungen wie Zahnfleischbluten, Nasenbluten, Nebenhöhlenentzündungen, Parodontose neben den erwähnten neurasthenischen Erscheinungen. Den Lackrachen hält B o r b é l y für einen Hinweis auf eine frische Exposition. Diese Zeichen treten allerdings - wie auch Salivation, Metallgeschmack oder die lackartige Rötung des Racheneingangs und Quecksilbersäume - hinter den neurologischen Symptomen im weiteren Verlauf der Erkrankung zurück (M o e s c h l i n 1964).

Pigmentierungen: Bekannt ist der Atkinsonsche Reflex, ein hellgraubrauner bis dunkelrotbrauner Farbreflex der vorderen Linsenkapself des Auges, der nach jahrelanger Quecksilberexposition bei Beleuchtung mit der Spaltlampe zu beobachten ist und nie mehr verschwindet (M o e s c h l i n 1964). Diese Quecksilberpigmentierung entsteht wahrscheinlich nicht durch systematisierte, sondern durch lokale Absorption des Metalls (A b r a m s 1963). Seine diagnostische Bedeutung besteht, wenn überhaupt vorhanden, in einem Hinweis auf mehr-

jährige Quecksilberexposition. Zu Schädigungen des Auges wie Glaukom oder Katarakt wurde kein pathogenetischer Zusammenhang gefunden (A b r a m s 1963).

Fleckförmige Pigmentierung blonder oder grauer Haare kommt bei Quecksilberarbeiterinnen nach kalter Dauerwellenbehandlung vor (B o r b é l y 1960).

Niere: S h e r und N e f f (1964) berichteten über eine zehnköpfige Familie, die in der Wohnung 4 Monate lang metallischem Quecksilberdampf ausgesetzt gewesen war. Bei drei Familienmitgliedern manifestierte sich die Vergiftung in Form eines nephrotischen Syndroms (Mutter, 11jährige Tochter und 2 1/2jähriger Sohn), während die übrigen symptomfrei blieben. Die Symptome und Laborbefunde (Ödeme, Albuminurie, Verminderung der Serumproteine und Erhöhung des Serumcholesterinwertes) normalisierten sich völlig nach Beendigung der Exposition und bei entsprechender Therapie (BAL, Diuretika, Steroide). Nach M o e s c h l i n (1964) können die seltenen chronischen Hg-Nephrosen bis zu zwei Jahren andauern.

Leber: B i a g i und M a r t i n i (1965) berichteten über zehn Arbeiter mit chronischer Quecksilbervergiftung und Leberschädigung, die aus verschiedenen Ursachen, in drei Fällen mit der klinischen Diagnose Leberzirrhose, starben. In einem Fall ergab der Sektionsbefund eine grobknotige Zirrhose vom Typ des Morbus Wilson, auch waren Degenerationen an den Linsenkernen vorhanden. Der konstante besonders histologische Befund von sklerotischen oder ausgesprochen zirrhotischen Veränderungen an der Leber führte B i a g i und M a r t i n i zu dem Schluß, daß Quecksilber ähnlich wie Blei als auslösender Faktor für signifikante Leberparenchymschäden in Frage kommt.

Blutgefäße: C o c u z z a und P a o l e t t i (1965) nehmen wie andere Autoren einen direkten Zusammenhang zwischen chronischer Quecksilbervergiftung und Arteriosklerose an und erklären diese Gefäßveränderung durch unmittelbare Einwirkung des Quecksilbers auf die Gefäße (vgl. S. 58) sowie Blockierung von Enzymsystemen, die zu einer Störung des Lipidstoffwechsels führt.

Hämatopoese: Die bei chronischer Hg-Vergiftung manchmal zu beobachtende Anämie und Polychromasie ist nach M o e s c h l i n (1964) vielleicht nur eine sekundäre Erscheinung. W i l s o n (1966) berichtete allerdings von einem 77jährigen Patienten, der an den Folgen einer aplastischen Anämie starb, nachdem er 33 Jahre lang metallisches Quecksilber in Tablettenform eingenommen hatte; die Aufnahme eines anderen Giftes konnte anamnestisch nicht nachgewiesen werden.

bb. Vergiftung durch anorganische Verbindungen. Wie die Vergiftung durch Hg-Dampf erzeugen auch die durch anorganische Verbindungen dieses Metalls hervorgerufenen Schäden Krankheitsbilder, die kurzweg als akut, chronisch und subakut eingestuft werden, tatsächlich aber hinsichtlich ihrer Organmanifestationen Besonderheiten aufweisen, die für die Differentialdiagnose von Bedeutung sein können. Das akute Bild der Quecksilbervergiftung wird viel häufiger durch Sublimat oder Mercuricyanid hervorgerufen als durch metallische Dämpfe des Quecksilbers (M o e s c h l i n 1964) und manifestiert sich in folgender Weise:

Verdauungstrakt: Wenige Minuten bis zu einer halben Stunde nach peroraler Aufnahme zeigt der Patient infolge der lokalen Wirkung des Giftes Symptome einer akuten gastrointestinalen Entzündung mit Metallgeschmack, Durst, Übelkeit, Brennen und Schmerzen im Pharynx und hinter dem Sternum, Bauchschmerz und unstillbarem Erbrechen manchmal blutig gefleckten Mageninhalts. Je nach Konzentration des ätzenden Materials finden sich in den oberen Verdauungswegen rote Flecken oder weißlichgraue Schorfe. Mit der Quecksilberresorption setzt starke Salivation ein. Allmählich entwickelt sich unter Tenesmen und blutigen Durchfällen das klinische Bild einer hämorrhagischen Gastritis und Colitis (A r e n a 1963; M o e s c h l i n 1964).

Bei Patienten, die diese erste Phase der Vergiftung überleben, besteht nach 1 bis 3 Tagen eine typische ulceröse Stomatitis, die nach allgemein anerkannter Erklärung dadurch zustande kommt, daß Bakterien Schwefelwasserstoff bilden und das Quecksilber aus Blut und Speichel in Form des Sulfids in Kapillarendothelien festgehalten wird. Auf die gleiche Weise entsteht der schwärzliche Hg-Saum am Zahnhals. Die schmierig-eitrigen Beläge an Zungenrand und übriger Mund- und Rachenschleimhaut, entstanden aus den Schorfen, werden allmählich abgestoßen (M o e s c h l i n). Neben der Quecksilberstomatitis finden sich auch als resorptive Giftwirkungen bei diesen Patienten Gastritis und schwere ulceröse Colitis (M ø l l e r 1961; A r e n a 1963). Ebenso wie Nierentubulusschäden treten diese Erscheinungen auch nach Einnahme nicht korrosiver 1- oder 2-wertiger Quecksilberpräparate unter Umständen auf, und zwar ohne Rücksicht auf die Eintrittspforte (A r e n a 1963).

Pathologisch-anatomisch zeigt der obere Teil des Verdauungstrakts Koagulationsnekrosen. Später entwickelt sich - unabhängig vom Weg der Aufnahme - eine membranöse Colitis mit hämorrhagischen Ulcerationen (F r e e m a n, M a h e r und

Schreiner 1962). Stejskal (1965) fand noch in der 3. und 4. Woche nach der Vergiftung pseudomembranöse und ulceröse Darmveränderungen. Der Dickdarm war dabei in 20 von 22 Fällen, auch nach Aufnahme durch die Vagina, betroffen; besonders ausgeprägte Veränderungen zeigten sich im Caecum. Die Colitis fehlte dagegen bei einem Patienten, der nach einer Blasenspülung - wahrscheinlich mit einer Quecksilbersalzlösung - starb (s.u.). Entzündliche Veränderungen bestanden außerdem im Magen (10 Fälle), im proximalen Teil des Verdauungstrakts (11 Fälle) und durch Aspiration in den Atemwegen (4 Fälle). Bei je einem Patienten war ein kleiner Abschnitt des Caecums bzw. der Speiseröhre gangränös.

Niere: In der Regel tritt innerhalb weniger Stunden nach der Aufnahme löslicher Quecksilbersalze das Ereignis der akuten Niereninsuffizienz ein, seltener zuerst eine Polyurie (Moeschlin 1964). Diese fehlte in 47 von 51 Fällen (1965) beschriebenen Vergiftungsfällen (30 durch Sublimat, 14 durch Oxycyanat und 3 durch Mercurioxyd verursacht) überhaupt, während sich die Anurie regelmäßig innerhalb von 24 Stunden einstellte. Dabei bestand keine Beziehung zwischen der Höhe der Giftdosis (0,1 bis 8,0 g) und der Dauer der Anurie (4 bis 29 Tage).

Makroskopisch zeigt die Niere nach diesen Vergiftungen bestimmte Farbveränderungen, jedoch konnte Stejskal (1965) die von japanischen Autoren vorgeschlagene Einteilung in ihrer zeitlichen Fixierung nicht bestätigen, wonach die Niere in den ersten 24 Stunden rot, vom 2. bis 7. Tag gräulich-weiß und vom 8. Tag an wieder rot sein soll. Vielmehr wurde sie noch 55 Stunden nach der Vergiftung als hellrot und vergrößert, als gräulich-weiß mit dunkelrotem Mark vom 9. bis zum 28. Tag beschrieben. Stets waren die Nieren deutlich vergrößert.

Histologisch fand Stejskal nach 55 Stunden das bekannte Bild der Nekrose in den proximalen Tubuli mit bereits beginnender Regeneration, in der zweiten Woche Desquamation des nekrotischen Epithels, in der dritten Woche bereits ein kontinuierliches, zunächst niedriges Epithel, das in der vierten und fünften Woche nicht immer vom normalen zu unterscheiden war. An den Glomeruli fiel neben vielleicht nur autolytischen Veränderungen in den ersten zwei Wochen eine Verdickung der Bowmanschen Kapsel auf; das Interstitium war in akuten Fällen verbreitert und ödematös und nicht immer bestand eine Zellvermehrung. Verkalkung nekrotischer Epithelien wurde in den meisten Fällen angegeben.

Obwohl die akute tubuläre Nephrose mit trüber Schwellung und späterer Tubulusnekrose also sehr frühzeitig einsetzt, dürfte die akute Niereninsuffizienz im Schockstadium eher auf die Kreislaufdepression und später wenigstens teilweise auf eine organische Filtrationssperre im Bereich der Glomeruli zurückzuführen sein. Schörrcher und Löblich (1960) fanden elektronenmikroskopisch in den ersten Tagen nach experimenteller Sublimatvergiftung noch keine Hinweise auf eine irreversible Störung der Tubulusfunktion, zur gleichen Zeit aber bereits Zeichen für eine Schädigung der glomerulären Filtrationsmembran, die sich in den nächsten Tagen noch verstärkten, nach einer Woche zu einer wahrscheinlich vollständigen Filtrationssperre führten und parallel gingen mit der Entwicklung von Urämiesymptomen bei den Versuchstieren.

Der vor Eintreten der völligen Anurie noch ausgeschiedene Urin enthält reichlich Eiweiß und Zylinder (Moeschlin 1964).

Blut und Kreislauf: Differentialdiagnostisch gegenüber anderen Nephrosen ist der durch den starken Kochsalzverlust (Erbrechen; Störung der Rückresorption in der Niere) bedingte Abfall der Chloride im Blut (Moeschlin) von Bedeutung. Die Elektrolytverluste in den ersten Stunden können so schwer sein, daß es zum peripheren Gefäßkollaps und Tod kommt (Arena 1963). Auch heftige Wadenkrämpfe sind durch die NaCl-Verarmung zu erklären (Moeschlin).

Als Folge der Anurie macht sich zunehmend eine akute Urämie mit Retention harnpflichtiger und aromatischer Substanzen, Verminderung der Alkalireserve und entsprechenden Komplikationen bemerkbar. Bei den Patienten von Válek (1965) erreichte der Rest-N einen Durchschnittswert von 224 mg%, die Hyperazotämie hielt im Durchschnitt 31, maximal 79 Tage an. Bei mehr als einem Drittel bestand eine Hyperkaliämie. Die klinischen Zeichen der Urämie waren gering.

Außerdem fand sich eine relative Verminderung der Albumine im Serum bis durchschnittlich 36,3 %, die ihr Minimum etwa am 16. Tag erreicht hatte und um den 40. Tag der Vergiftung zur Norm zurückkehrte. Ferner bestand eine normochrome oder leicht hypochrome Anämie; die Hb-Werte waren nach 1 bis 2 Monaten wieder normal. Regelmäßig wurde bei den anurischen Patienten eine Leukozytose - ohne Beziehung zur Dauer der Anurie - festgestellt.

Herz: Zu Beginn der akuten Sublimatvergiftung können hohe Blutquecksilberkonzentrationen zu direkter Herzmuskelschädigung im Sinne von Nekrosen mit evtl. bleibenden EKG-Veränderungen führen (K ä h l e r 1960; B o r b é l y 1960).

Resorption durch Blasenschleimhaut: S t e j s k a l (1965) erwähnt den Fall eines 40jährigen Mannes, der 20 Tage nach Blasenspülung mit einer wahrscheinlich quecksilberhaltigen Lösung an Urämie und Blutverlust starb. Spuren von Quecksilber wurden chemisch in der Niere nachgewiesen. Colitis bestand nicht, dagegen war die Blasenschleimhaut der Ort der pseudomembranösen und nekrotisierenden Entzündung, die sich sonst im Verdauungstrakt findet. Die Nierentubulusepithelien hatten sich weitgehend regeneriert wie in anderen Fällen bei dieser Überlebenszeit. Bei diesem Patienten nahm S t e j s k a l eine Überempfindlichkeit gegen Quecksilber an.

Resorption durch Genitalschleimhaut: L a m b u s t a und G u a r d a b a s s o (1961) berichteten über zwei Fälle von Abtreibungsversuchen mit tödlichem Ausgang, von denen der folgende wiedergegeben sei:

Fall, 25j. Frau.

Pat. war schwanger im 2. Monat, als es nach überraschender Blutung aus dem Genitale unter diffusen Schmerzen im Unterbauch, Schüttelfrost und Fieber über 40° C zum Abort kam. Am nächsten Tag trat ein diffuser Ikterus und verstärkte Zyanose auf, weshalb die Pat. in eine Klinik eingeliefert wurde.

Klinischer Befund: Hautfarbe ockergelb, Skleren grünlichgelb, Zyanose an Lippen, Nasenspitze und Jochbögen. Puls 124, klein. RR 100/60. Leber und Milz nicht tastbar. Katheterurin 30 ml, dunkelrot, mit Eiweiß, hyalinen und granulierten Zylindern, Erythrozyten, Leukozyten und Epithelien im Sediment. Nach der Aufnahme stieg der Rest-N plötzlich auf 270 mg% und weiter bis auf 500 mg%. Blutbild: Erythrozyten 2,4 Mill., Leukozyten 7000, Hb 46 %. Fieber bestand nur während der ersten zwei Tage. Die Pat. starb neun Tage nach Beginn der Vergiftungssymptome.

Klinische Diagnose: Toxische Hepatitis und Nephritis nach Abort im 2. Schwangerschaftsmonat.

Sektionsbefund: 24 Stunden nach dem Tod diffuse ikterische Farbe der ganzen Haut und sichtbaren Schleimhäute. Hochgradiges Lungenödem, leichte Pleuraadhäsionen links epidiaaphragmal. Leber: Gewicht und Volumen vermehrt (1 525 g), Farbe

hellgelb, Oberfläche glatt. Gallenblase erfüllt mit einer tintenschwarzen Flüssigkeit. Nieren: Volumen und Gewicht vermehrt (rechts 230 g, links 340 g), Oberfläche glatt, Schnittfläche tiefrot. Milz: Volumen normal, gestaut. Genitale: Ausfluß einer blutigen Flüssigkeit aus der Vagina, Vaginalschleimhaut dunkelgrau, grauweißlicher Belag auf der Portio, deren Konsistenz derb; Uterus: Volumen ungefähr dem 2. Schwangerschaftsmonat entsprechend, Schleimhaut ödematös, gräulich gefärbt. Keine Zeichen von Traumen. Darmtrakt: Hyperämie im letzten Abschnitt des Dünndarms, Caecum und Colon ascendens. Sonstige Organe ohne wesentliche Veränderungen.

Histologisch zeigte die Leber Bezirke körnig-fettiger Degeneration, die Nieren wiesen hochgradig degenerative Veränderungen an Tubuli contorti und Henleschen Schleifen auf neben deutlicher Gefäßstauung, außerdem der Uterus Nekrosezonen an der Portio mit kleinzelliger Infiltration der Submucosa, Gefäßstauung und Hämorrhagien.

Quecksilbernachweis s. S. 123

Sonstige Organe: Nach Bonciu und Petrovici (1962) herrscht bei Vergiftung durch Mercurioxycyanid im Tierversuch wie beim Menschen innerhalb der ersten halben Stunde ein auf das CN zurückzuführendes hyperämisch-hämorrhagisches Syndrom vor mit degenerativen Veränderungen der Nervenzellen, besonders der motorischen Zellen in Bulbus und Rückenmark.

Bei Todesfällen zwischen 3 und 48 Stunden nach der Giftaufnahme sollen sich dann Schäden hinzugesellen, die durch das Quecksilber bedingt sind, insbesondere an Nieren und Colon. Veränderungen von Nervenzellen aus diesem Stadium sollen auf beide Faktoren zurückgehen können und durch Kreislaufstörungen bedingt sein.

Nach 3 und mehr Tagen fehlen dann stärkere Schädigungen der Nervenzellen, im Vordergrund stehen hyperämisch-hämorrhagische und degenerative Veränderungen an Nieren, Colon, Nebennieren und Milz (Hämosiderose).

Borbély (1960) beobachtete so gut wie nie zentralnervöse Symptome wie z.B. Tremor bei Vergiftung durch leichtlösliche Quecksilbersalze und fand auch in der Literatur keinen Beweis für deren Vorkommen.

Todesursachen: Todesfälle nach Vergiftung durch anorganische Quecksilberverbindungen werden im Frühstadium (Nach Moeschlin, 1964: 24 bis 26 Stunden nach Gifteinnahme) allgemein auf

Kreislaufkollaps bzw. Schock zurückgeführt. Bei Patienten, die den ersten Tag überlebt und sich vom Schock erholt haben, wird die zunehmende Urämie zur Todesursache (nach M o e s c h l i n besonders zwischen dem 8. und 12. Tag), wenn keine entsprechende Therapie möglich ist. Häufige terminale Komplikationen der Niereninsuffizienz sind Pneumonie, Lungenödem und urämische Perikarditis; zur Bronchopneumonie kann allerdings auch Aspiration erbrochenen Materials führen (S t e j s k a l 1965; M o e s c h l i n 1964).

S t e j s k a l berichtete über 11 Todesfälle unter 50 vergifteten Patienten, die mit der künstlichen Niere behandelt worden waren. Ein Patient starb im Schock nach 55 Stunden. Eine 48jährige Frau starb an hochgradiger Hyperkaliämie in terminaler Sepsis 28 Tage nach kombinierter Vergiftung mit Sublimat, Salpetersäure und Kupfersulfat. Ein Patient erlag einer Blutung nach 20 Tagen. Die häufigste Todesursache war bei dieser Gruppe eine meist sehr ausgedehnte beidseitige, oft abszedierende Bronchopneumonie. Dagegen führte bei 11 weiteren Patienten, die zwischen 1920 und 1942 ohne Behandlung mit der künstlichen Niere starben, in der Regel die Urämie zum Tode.

M o e s c h l i n (1964) unterscheidet von Todesfällen an Schock und Urämie noch einen protrahierten Verlauf, der seit Einführung der BAL-Therapie häufiger zu beobachten sei und in der 2. bis 3. Woche evtl. zum Tode führen soll. Dabei erholt sich die Konzentrationsfähigkeit der Niere nur allmählich (Hyposthenurie 1008 bis 1012 oft über längere Zeit), wobei es vielleicht zu Superinfektionen der geschädigten Niere kommen kann. Auch die von S t e j s k a l angegebenen Todesfälle an Bronchopneumonie, die 9 bis 29 Tage nach Vergiftung eintraten, entsprechen wohl teilweise diesem Verlauf. Gelegentlich führt auch die Colitis ulcerosa mit oder ohne Urämie innerhalb von 2 oder mehr Wochen das Ende herbei (M ø l l e r 1961).

cc. Nebenwirkungen von Quecksilberdiuretika. Nebenwirkungen und Folgen eventueller Überdosierung organischer Quecksilberdiuretika betreffen hauptsächlich Niere und Elektrolythaushalt. Gelegentlich kommen folgende Schäden vor:

Akute tubuläre Nekrose mit akuter Niereninsuffizienz: F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r (1962) fanden in der Literatur 20 Fälle mit autopsisch gesicherter akuter Nierenschädigung nach Anwendung organischer Quecksilberdiuretika neben 5 eigenen Fällen. Es ergab sich, daß bereits bestehende krankhafte Nierenveränderungen für diese Form der akuten Nierenschädigung prädisponierend wirken können (s. S. 61).

Histologisch war in den meisten Fällen Degeneration oder Nekrose besonders der proximalen Tubulusepithelien nach Art von Schwermetallvergiftungen charakteristisch, Verkalkung nekrotischer Zellen bestand in vielen Fällen. Ein Teil der Glomeruli zeigte regelmäßig Verdickung der Basalmembran und Bowmanschen Kapsel oder war hyalinisiert. Anamnestisch wurde oft festgestellt, daß die diuretische Wirkung des Präparates ausgeblieben war, bevor eine weitere Injektion zur Oligurie oder Anurie führte. In allen von F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r beschriebenen Fällen trat vor dem Tod eine Verminderung der Harnausscheidung auf. Als Beispiel sei folgender Fall zitiert:

Fall, 72j. Frau.

Herzinsuffizienz wegen einer rheumatischen Herzerkrankung seit 8 Jahren, Hypertonie. Seit 6 Jahren wurde die Pat. mit Digitalis, Ammoniumchlorid, Kaliumchlorid, Chlorothiazid und Quecksilberdiuretika behandelt. Seit 1 Jahr vor dem Tod bekam sie ein- oder zweimal wöchentlich Injektionen von Meraluride. RR damals 130/80. Rest-N mehrere Monate vor dem Tod 22 mg%. In der Woche vor der Einlieferung erhielt die Pat. wegen zunehmender Dyspnoe steigende Beträge von Meralluride i.m.. Sie wurde lethargisch und litt an schweren Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen.

Befund bei letzter Einlieferung: Tachypnoe (40/Min.), Phantasieren. RR 104/60, Puls 120, Arrhythmie. Hepatomegalie, periphere Ödeme, Zyanose, aber kein Aszites, Lungen frei von Verschattungen. Urin: Proteinurie +++, Leukozyten 10 - 12, Zylinder. Rest-N 62 mg%, Serumkreatinin 3,2 mg%, Natrium 136 mval/l, Chlorid 120 mval/l, Kalium 7 mval/l, Alkalireserve 11,3 mval/l.

Die Urinausscheidung während der ersten 24 Stunden betrug 260 ml, der Rest-N stieg auf 85 mg%. Die Behandlung mit Kationenaustauschern, Calciumgluconat, Glucose und Insulin hielt die Hyperkaliämie unter Kontrolle, Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht wurden streng überwacht und die Proteinurie auf ein Minimum begrenzt.

Die Pat. blieb oligurisch (unter 400 ml/Tag) bei zunehmender Azotämie (Rest-N 112 mg%), kam ins Koma, der Blutdruck sank, und sie starb am 5. Tag des Krankenhausaufenthaltes.

Niere: Die rechte Niere wog 130 g, die linke 110 g. Die Oberfläche war feinkörnig, die Rinde blaß. Histologisch waren nachweisbar Nephrosklerose und sekundäre nephrotoxische Nephritis mit herdförmiger entzündlicher Zellinfiltration. Die

Glomeruli zeigten teilweise Verdickung der Basalmembran und Epithelproliferation, andere waren hyalinisiert. Degenerative Veränderungen betrafen in diesem Fall die Sammelkanälchen (trübe Schwellung und Vakuolenbildung) und Henleschen Schleifen; diese enthielten hyaline Zylinder und verkalktes Material.

Nephrotisches Syndrom bzw. Lipoidnephrose: Das Auftreten des nephrotischen Symptomenkomplexes mit erheblicher Proteinurie bei chronischer Vergiftung durch Quecksilberdiuretika wird erklärt mit einer vermehrten Durchlässigkeit der Glomeruli, zusammen vielleicht mit einer tubulären Komponente (Z o l l i n g e r 1956; H e g g l i n 1963). Anhaltende Albuminurie, zunehmende Ödeme und Hypoalbuminämie, Hypercholesterinämie und der Nachweis von doppelbrechenden Lipoidkristallen und Neutralfett in den proximalen Tubuli, zum Teil in den Henleschen Schleifen und im Interstitium weisen auf das Vorliegen einer Lipoidnephrose hin (Z o l l i n g e r 1956; R e i n w e i n und A n s c h ü t z 1961).

In einem von R e i n w e i n und A n s c h ü t z beschriebenen Fall verschwanden die Symptome einer wahrscheinlich durch Salyrgan hervorgerufenen Nephrose praktisch vollständig im Laufe mehrerer Jahre nach Absetzen des Diuretikums.

Isolierte Veränderungen an den Glomeruli (Verdickung der Basalmembran) beobachteten C a m e r o n und T r o u n c e (1965) nach dem Tode eines Mannes, der während der Behandlung mit Mersalyl wegen chronischer Herzinsuffizienz bei Verschlechterung seines Grundleidens plötzlich Symptome einer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40 ml/Min.; Harnstoff 110 mg%) bei gleichzeitiger Nephrose (Hypo- und Dysproteinämie; Proteinurie; leichte Hypercholesterinämie) aufwies.

Das Eintreten der Proteinurie wird andererseits auch als Warnsignal vor einer drohenden akuten Niereninsuffizienz infolge der Therapie mit Quecksilberdiuretika angesehen (F r e e m a n, M a h e r und S c h r e i n e r 1962), weshalb man wohl zumindest mit Übergängen zwischen diesen Krankheitsbildern rechnen muß.

Kardiotoxische Wirkung: Nach i.v. Injektion von Salyrgan (Mersalyl), Novurit, Mercupurin, Esidron, Mersalyl-Theophyllin wurden elektrokardiographisch Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung im Herzmuskel nachgewiesen, die in schweren Fällen zum Tod durch Kammerflimmern führten, ohne daß anatomisch am Myokard Veränderungen oder klinisch Zeichen einer allgemeinen Quecksilberintoxikation vorhanden oder nachweisbar gewesen wären; allerdings gibt es auch unbestätigte Be-

richte über irreversible organische Myokardschädigungen durch Quecksilberdiuretika (K ä h l e r 1960).

Nekrotisierende Entzündungen: Nach M o e s c h l i n (1964) sowie C a m e r o n und T r o u n c e spielt bei kardial dekompensierten Patienten, die zur Beseitigung der Stauungs-ödeme mit Quecksilberdiuretika behandelt werden, insbesondere eine weitere Verschlechterung der Herzfunktion, dadurch verminderte Diurese und vermehrte Retention der Quecksilberpräparate eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen toxischer Wirkungen. Mehrfach wurden infolgedessen auch Nekrosen und nekrotisierende Entzündungen beschrieben: Noma, nekrotisierende Stomatitis, Zungen- und Kiefergeschwüre, ulceröse Anginen und Hautnekrosen an verschiedensten Körperstellen (M o e s c h l i n 1964). Schlechte hygienische Verhältnisse, insbesondere schlechte Mundpflege können durch Sekundärinfektion solche Prozesse begünstigen (R a h i m o und S h i - m a s a k i 1960).

Elektrolytstörungen: Von direkten Wirkungen der Diuretika sind, wie gesagt, Nebenwirkungen abzugrenzen, die sich aus ihrer diuretischen Funktion herleiten. Am häufigsten kommt es zur hypochlorämischen Alkalose, da mehr Chlorid als Natrium ausgeschieden wird (R e i n w e i n und A n s c h ü t z 1961). Symptome sind allgemeine Schwäche, Apathie, Anorexie, Übelkeit, tetanieartige Muskelkrämpfe, Karpopedalspasmen, aufgetriebenes Abdomen. Kreislauf und Rest-N sind normal, Serumchloride vermindert bei normalem Natriumspiegel.

An einen Natriummangelzustand (Salzmangelsyndrom) ist zu denken, wenn sich statt der Diurese eine Oligurie einstellt. Symptome: Zeichen der Dehydratation mit kollapserscheinungen, quälender Durst, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Brechreiz, Leibschmerzen, Wadenkrämpfe, auch schwere epileptiforme oder tetanieartige Anfälle bei meist normalem Serumcalcium. Trübung des Sensoriums bis zum Koma oder auch Erregungszustände, Oligurie bis Anurie. Im Harn wenig oder kein Kochsalz, Natrium und Chlorid vermindert. Azidose, symptomatische Polyglobulie. Die Plasmaproteine sind vermehrt, die aromatischen Substanzen normal oder wenig vermehrt. Bei Eintreten einer Oligurie während der Therapie mit Quecksilberdiuretika muß also keineswegs ein akuter Nierenparenchymschaden oder cardiale Dekompensation vorliegen. Zur Klärung ist aber sofortige Bestimmung der Serumelektrolyte erforderlich (R e i n w e i n und A n s c h ü t z 1961).

Gleichzeitige Gabe von Ammoniumchlorid oder Diamox kann auch zur Hypokaliämie (Tachykardie, Meteorismus, Übelkeit, Erbrechen, Muskelhypotonie), Ammoniumchlorid ferner zur hyperchlorämischen Azidose führen.

dd. Alkylquecksilber, Minamata-Krankheit, Knallquecksilber.
Die von Saatgutbeizmitteln her bekannte Vergiftung durch Alkylquecksilber wurde in den letzten Jahren wieder aktuell durch die sogenannte Minamata-Krankheit. Alkylquecksilber verursacht teilweise ganz andere Erscheinungen als anorganische Salze oder die Quecksilberdiuretika. Als Frühsymptome chronischer Vergiftung machen sich neurasthenische Erscheinungen, Müdigkeit, Kopfschmerz, abnehmende Konzentrations- und Merkfähigkeit bemerkbar; erst nach Wochen bis Monaten entwickeln sich Zeichen einer organischen Schädigung des Nervensystems (W h i t e h e a d 1965). Dazu gehören Anästhesien und Parästhesien von Körperstellen, die mit Alkylquecksilber in Berührung kamen, später Schwindel, Sprachstörungen, schwere Ataxie, Einschränkung des Gesichtsfeldes (Opticus) und Gehörs (Acusticus), manchmal auch Schädigung der Pyramidenbahn (M o e s c h l i n 1964).

Aufnahme großer Mengen von Alkylquecksilber in kurzer Zeit durch die Atemwege erzeugt die Empfindung von Trockenheit und Reizung im Nasenrachenraum; Ingestion führt zu Erbrechen, Koliken und Diarrhoe; die Haut zeigt keine unmittelbare Kontaktreaktion, aber nach einer Pause bis zu mehreren Stunden treten Erythem und Blasenbildung auf (W h i t e h e a d 1965). Überhaupt genügt die einmalige Berührung mit Alkylquecksilber für die Vergiftung, erst nach Wochen werden neurologische Störungen deutlich (G o s c i f s k a 1965). Die Funktionsstörungen nach schwerer Exposition wie grobe Ataxie, Sprachschwierigkeiten, sensorische Verluste, Verschlechterung der Sehkraft etc. bleiben ebenso wie Veränderungen in Temperament und Intellekt nach Beendigung der Exposition in manchen Fällen bestehen (W h i t e h e a d).

Nach einem Literaturüberblick von K u r l a n d, F a r o und S i e d l e r (1960) sowie nach O k i n a k a, Y o s h i k a w a, M o z a i, M i z u n o, T e r a o, W a t a n a b e, O g i h a r a, H i r a i, Y o s h i n o, I n o s e, A n z a i und T s u d a (1964) wurden bei Alkylquecksilbervergiftung am häufigsten folgende Symptome beobachtet:

Koordination: Ataxie, Gangstörungen, Adiadochokinese, Brady-lalie, Rombergsches Zeichen, Inkoordination der Finger; Unfähigkeit, Knöpfe zu schließen.

Reflexe: Steigerung der Sehnenreflexe; gelegentlich pathologische Reflexe.

Motilität: Tremor.

Oberflächensensibilität: Ausfälle an Fingern, Händen, Beinen, im Gesicht, an Zunge, Lippen, um den Mund. Taubheitsgefühl.

Tiefensensibilität: Astereognosie.

Hirnnerven: Dysarthrie, Gesichtsfeldeinengung, Diplopie, Gehörstörungen, Dysphagie, Sensibilitätsausfälle.

Gedächtnis: Störungen und Verlust.

Gefühl: Depression, Reizbarkeit, Labilität, Apathie.

Seltenere Symptome: Albumurie, Polyurie, Stomatitis, Salivation, Schweißneigung, Übelkeit, Anorexie, Metallgeschmack, Dermatitis; besonders Nierenschädigungen (Rest-N-Erhöhung bei erhaltener Diurese und fehlender Blutdrucksteigerung) und Stomatitis sollen bei Vergiftung durch Methoxyäthyl-Hg-Silikat aufgetreten sein (M o e s c h l i n 1964).

Bei der in Japan durch Vergiftung wahrscheinlich mit Alkylquecksilber aus Industrieabfällen aufgetretenen Minamata-Krankheit unterscheiden T o k u o m i, O k a j i m a, K a n a i, T s u n o d a, I c h i y a s u, M i s u m i, S h i m o m u r a und T a k a b a (1961) folgende Verlaufsformen:

1. Gewöhnliche Form: Diese Patienten zeigen die charakteristischen Symptome, nämlich Parästhesien an Extremitäten und Lippen, konzentrische Einengung des Gesichtsfeldes, Dysarthrie, Gehördefekte, Koordinationsstörungen an Stamm und Extremitäten, Intentions- oder Ruhetremor und leichte Geistesstörungen. Verlauf: Langsame Besserung mit einigen neurologischen Folgeerscheinungen.

2. Akute fulminante Form: Hier kommt es eventuell zu Bewußtseinsverlust, unfreiwilligen Bewegungen, Erregungszuständen mit Geschrei. Verlauf schwer, Tod gewöhnlich innerhalb von 2 Monaten an interkurrierender Pneumonie.

3. Chronische Form mit Reizerscheinungen: Zuerst wie gewöhnliche Form; später psychische Erregung und motorische Reizerscheinungen (anfallsweise unfreiwillige Bewegungen oder generalisierte Konvulsionen).

4. Chronische Form mit Kontrakturen: Zuerst ebenfalls wie gewöhnliche Form. Gelenke werden allmählich durch Kontrakturen in abnormen Stellungen fixiert. Aktive und passive Bewegungen unmöglich. Patienten wirken "wie atmende Holzpuppen". Manchmal Ödeme an den Extremitäten.

Laboruntersuchungen ergaben bei 20 Patienten dieser Autoren als einzigen auffälligen Befund eine erhöhte Porphyrinausscheidung im Urin (170 bis 1 135 ug/l; durchschnittlich 490 ug/l gegenüber 212 ug/l bei 20 gesunden Personen). Am stärksten war die Porphyrinurie während der ersten 7 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Pathologisch-anatomisch ergaben sich bei 16 Patienten mit Minamata-Krankheit folgende Veränderungen des Nervensystems (nach K u r l a n d, F a r o und S i e d l e r 1961):

Makroskopisch Hirnödeme verschiedenen Grades, Atrophie von Kleinhirn, Sehrinde, vorderer und hinterer Zentralwindung. Histologisch diffuse Zelldegeneration besonders in der Körnerschicht des Kleinhirns; Zelluntergang am ausgeprägtesten in Sehrinde und vorderer Zentralwindung; geringere Veränderungen in anderen Rindengebieten, Hypothalamus, Mittelhirn und Basalganglien. Wenig geschädigt war das Rückenmark (Verbreiterung der perivaskulären Räume), unversehrt blieben Vorderhornzellen, periphere Nerven, vordere und hintere Wurzeln mit Ganglien, sympathische Ganglien, Sehnerven und Wurzeln der Hirnnerven.

Knallquecksilberarbeiter können nach B o r b é l y (1960) außer Hauterscheinungen auch typische Symptome einer chronischen Hg-Dampfvergiftung (Stomatitis, Colitis, Tremor, Erethismus, Kachexie u.a.) aufweisen. Andererseits wurde Knallquecksilber für ein Krankheitsbild verantwortlich gemacht, das sich durch Parästhesien, Schmerzen in den Extremitäten, Atrophie der kleinen Handmuskeln, spastische Lähmungen und Verwirrtheit auszeichnet und somit an die Alkylquecksilbervergiftung erinnert.

ee. Phenylquecksilber gilt zwar als weniger toxisch als die Alkylderivate. Allerdings wurde nach Vergiftung mit Phenyl-Hg-Acetate auch schon das Syndrom der amyotrophischen Lateralsklerose mit tödlichem Verlauf beobachtet; histologisch fanden sich keine Veränderungen im Gehirn, aber entsprechend den Symptomen Degeneration der motorischen Vorderhornzellen und Pyramidenbahnen im Rückenmark (B r o w n 1954). Allerdings handelt es sich hier um einen unbestätigten Einzelfall, dessen Erklärung auch durch ein zufälliges Zusammentreffen möglich wäre. Neben Hautreaktionen schrieb man dem Phenylquecksilber ferner noch Anämie, Leber- und Herzschädigung zu (B o r b é l y 1960). Bei Ingestion oder Inhalation größerer Mengen soll Phenylquecksilber wie Alkylquecksilber als Reizgift wirken (W h i t e h e a d 1965).

b. Besondere Reaktionsformen

aa. Allergische Reaktionen können durch alle organischen und anorganischen Verbindungen des Quecksilbers hervorgerufen werden (B o r b é l y 1960). Die Sensibilisierung ist möglich durch Medikamente, Desinfektionsmittel, kalomelhaltige Zahnpulver, Quecksilbersalben, Amalgamfüllungen etc.; bis zur Manifestierung können Jahre vergehen (S p r e n g 1963). Einzelne Quecksilberdiuretika wirken als spezifische Antigene (B o r b é l y).

bb. Akrodynie und Kalomelkrankheit. Die als Kalomelkrankheit bezeichnete Überempfindlichkeitsreaktion tritt z.B. nach Wurm- kuren mit Kalomel auf und ist charakterisiert durch Fieber, polymorphes Exanthem, Leukopenie und Eosinophilie, generalisierte Drüsenschwellung, evtl. Milzvergrößerung; schwere Komplikationen sind hartnäckige Dermatitis, Meningo-Enzephalismus, Agranulozytose und Spontanrezidive (M o e s c h l i n 1964). Die kindliche Akrodynie (Dermatopolyneuritis, Feer-Selter-Swiftsche Krankheit, Feersche Neurose) kann ebenfalls auf einer Kalomelüberempfindlichkeit beruhen; die betroffenen Kinder zeigen nach B l a t t n e r (1964) folgende Symptome einer vorwiegend vegetativen Störung:

Extreme Reizbarkeit und Unruhe wechseln ab mit Apathie. Schlaflosigkeit, Anorexie, starkes Schwitzen und anhaltender Durst, rötliche Hände und Füße, rosige Wangen, scharlachfarbene Nasenspitze und verschiedene Hautausschläge mit Schuppung, heftiges Jucken und sekundäre Hautulzerationen ergeben zusammen mit ausgeprägter Photophobie und Speichelfluß ein charakteristisches Bild. Der Puls ist schnell, der Blutdruck erhöht. In den Extremitäten können heftige Schmerzen bestehen. Nach einiger Zeit fallen Haare und Nägel aus, in extremen Fällen gehen sogar die Endphalangen verloren. Bizarre Stellungen sind durch eine betonte Muskelhypotonie möglich. Die Sterblichkeitsrate an Akrodynie soll nach B l a t t n e r etwa 12 % betragen. Eine häufige Komplikation ist die Bronchopneumonie.

Auch die Polyradikulitis Guillain-Barré soll in manchen Fällen auf einer Kalomelüberempfindlichkeit beruhen (M o e s c h l i n).

cc. Neurologische Störungen bei kindlicher Hg-Vergiftung.

S t u t t e und G r o h (1961) geben folgende Symptome einer kindlichen Enzephalopathia mercurialis an:

1. Vegetative Störungen (Neurasthenia mercurialis) mit Schweißneigung, Hautschuppung, Akrozyanose, Verstopfung, Pulsbeschleunigung etc..
2. Feinschlägiger rascher Tremor, verstärkt als Intentionstremor bis zu Schleudern und Zucken.
3. Häufig eigenartige Hyperkinesen.
4. Oft Ataxie, Adiadochokinese, Asynergie der Finger, gelegentlich Schluck- und Sprachstörungen.
5. Initialer Meningismus und epileptiforme Krampfanfälle besonders im Zusammenhang mit dem Akrodyniesyndrom.
6. Fast immer ein unspezifisches organisches Psychosyndrom mit Reizbarkeit, Verdrießlichkeit, Weinen, Bewegungsunlust, Antriebschwäche, Angstzuständen, Schreianfällen und Bewußtseinsstörungen.
7. Neben der Enzephalopathie polyneuritische Symptome.

dd. Nephrotisches Syndrom. Das nephrotische Syndrom im Sinne einer Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag oder erworbenen Lipoidnephrose oder auch eine symptomfreie Albuminurie wurde nicht nur als Nebenwirkung der quecksilberhaltigen Diuretika, sondern auch nach Verwendung ammoniakalischer Quecksilbersalbe (Psoriasisetherapie), quecksilberhaltiger Farben, Zahnpulver und Wurmmittel oder sublimathaltiger Windelwaschlösungen diagnostiziert (S h e r und N e f f 1964).

Gesicherte Fälle von Nephrose traten auf bei langdauernder Anwendung von Kalomel bzw. des kalomelhaltigen Präparates Chologen (R e i n w e i n und A n s c h ü t z 1961). M a n d e m a, A r e n d s, v a n Z e i j s t, V e r m e e r, v a n d e r H e m und v a n d e r S l i k k e (1963) führten persistierende Proteinurie bei vier Patienten auf chronische Quecksilbervergiftung zurück: Ein Patient hatte beruflichen Kontakt mit Quecksilber, die übrigen waren mit Quecksilbersalben wegen Psoriasis behandelt worden. In zwei Fällen war das nephrotische Syndrom voll ausgeprägt. K a z a n t z i s, S c h i l l e r, A s s c h e r und D r e w (1962) berichteten über drei Arbeiter, die nach längerem Kontakt mit Mercurioxydpulver in einem bzw. metallischem Quecksilber, Phenylmercuriacetat, Kalomel, Sublimat und Mercurioxyden in den anderen Fällen das nephrotische Syndrom mit deutlicher Hypercholesterinämie zeigten. In ei-

nem weiteren Fall von Mercurioxydexposition fanden sich Albuminurie und Hypercholesterinämie. S h e r und N e f f (1964) beschrieben drei Fälle von Nephrose nach viermonatiger Quecksilberdampfexposition (s. S. 66).

Histologisch findet sich bei dieser Nephrose eine - lichtmikroskopisch nur in ausgeprägten Fällen feststellbare - Verdickung der Basalmembran der Glomeruli (M a n d e m a, A r e n d s, v a n Z e i j s t, V e r m e e r, v a n d e r H e m und v a n d e r S l i k k e 1963).

Als Ursache der Quecksilbernephrose (Lipoidnephrose?), die verhältnismäßig selten beobachtet, meist nicht von typischen Vergiftungssymptomen begleitet wird, keine überzeugende Abhängigkeit von der Dosis zeigt, gut auf ACTH und Corticoide anspricht und nach Beseitigung der Exposition in der Regel spontan verschwindet, nehmen viele Autoren eine Idiosynkrasie oder erworbene Allergie gegen Quecksilber oder bestimmte Verbindungen an (R e i n w e i n und A n s c h ü t z 1961; K a z a n t z i s, S c h i l l e r, A s s c h e r und D r e w 1962; S h e r und N e f f 1964; C a m e r o n und T r o u n c e 1965). Mit dieser Möglichkeit muß man wohl in manchen Fällen auch bei der akuten Niereninsuffizienz infolge Therapie mit Quecksilberdiuretika rechnen, die ja auch bei ganz normaler Dosierung aufzutreten scheint (s. S. 55). Für die quantitative Quecksilberbestimmung könnte dieser Gesichtspunkt von entscheidender differentialdiagnostischer Bedeutung sein.

3. Therapeutische und andere Einflüsse auf die Vergiftung

=====

a. Disposition

Nach B r o a d h u r s t (1966) scheinen keine signifikanten Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung der chronischen Vergiftung durch Quecksilber oder seine Verbindungen zu bestehen.

Eine ungünstige Wirkung auf die chronische Vergiftung üben Alkoholismus und Nikotin aus (B o r b é l y 1960; M o e s c h - l i n 1964). Auch körperlicher Allgemeinzustand und individuelle Empfänglichkeit werden für Unterschiede im Verlauf verantwortlich gemacht (N o e 1960).

b. Schutzwirkung von Komplexbildnern

Die beste Schutzwirkung wird allgemein solchen Chelatbildnern zugeschrieben, die Schwefel enthalten. Gewisse Erfolge erzielte man früher mit Natriumthiosulfat, Formaldehydsulfoxylnatrium, Cystein oder Glutathion (Moeschlin 1964; Forbes, Cooper und Mitchell 1954). Heute gilt als Mittel der Wahl BAL. Von den Penicillaminderivaten wird besonders N-acetyl-D,L-Penicillamin empfohlen, dessen Schutzwirkung nicht auf der vermehrten Ausscheidung, sondern der Bindung von Quecksilber in Form schlecht löslicher, im Körper retinierter Chelate beruhen dürfte (Eybl, Sfikora und Mertl 1965).

Andererseits besitzen viele SH-haltige Verbindungen und schwefelfreie Polyaminopolycarbonsäuren, die im Tierversuch erprobt wurden, eine ausgesprochen nephrotoxische Wirkung und würden die Hg-Toxizität sogar noch potenzieren (Nigrovič 1963). Timm, Naundorf und Kraft (1966) halten sogar die Entgiftung des Quecksilbers durch die üblichen Chelatbildner für problematisch, da mit einer Retention von HgS zu rechnen sei.

c. Therapeutische Erfahrungen

aa. Traumatische Gewebsinfiltration mit metallischem Hg. Hierbei halten Ehrhardt und Sonntag (1964) ein aktives chirurgisches Vorgehen nur dann für indiziert, wenn andernfalls mit einer Intoxikation zu rechnen ist. Diese bleibt aber offenbar in der Regel aus; dagegen kann ein radikaler chirurgischer Eingriff im Bereich von Gelenken zu Funktionseinbußen führen. In dem von Johnson und Koumides (1966) mitgeteilten Fall (s. S. 53) konnte die operative Entfernung etwa der Hälfte von 1 bis 2 ml Quecksilber aus dem Arm die Quecksilberembolie und vielleicht -vergiftung nicht verhindern, falls der Eingriff nicht überhaupt die weitere Entwicklung verursachte. In einem anderen Fall, den Presser und Florange (1954) angaben, kam es 4 Monate nach Injektion von etwa 0,6 ml mit Blei verunreinigten Thermometerquecksilbers zu einer akuten gelben Leberdystrophie, deren tödlicher Verlauf durch die Entfernung des in den Lymphbahnen des Injektionsbereiches (Arm) nachweisbaren Metalls nicht aufgehalten werden konnte. Gleichzeitig wurde hier auch ein leichter Nierenschaden diagnostiziert.

Das Eindringen von Quecksilber in die freie Bauchhöhle - z.B. durch Defekte in der Darmwand - erfordert dagegen wegen der Verdampfung des Metalls und heftigen Fremdkörperreizung eine möglichst vollständige Entfernung des Metalls in jedem Fall (Larsen, Sawyer, Sawyer und Saliba 1963).

bb. Akute und subakute Vergiftung. Ziel der therapeutischen Versuche ist die Fällung und Beseitigung des Quecksilbers aus dem Magendarmtrakt, Inaktivierung absorbierter Quecksilberionen und Erhaltung des Elektrolyt- und Flüssigkeitsgleichgewichtes (Arenas 1963). Moeschlin (1964) hält bei der akuten Vergiftung folgende Maßnahmen für erforderlich:

1. Einflößen von Milch und Eiweiß als Notmaßnahme. Ein Teil des Quecksilbers wird im Magen reversibel als Albuminat gefällt.
2. Magenspülung möglichst sofort mit einer Mischung von Milch und Tierkohle (3 bis 4 Löffel).
3. BAL gleich während der Magenspülung i.m. in hohen Dosen (sofort 200 mg; bis zu 1000 mg innerhalb der ersten 24 Stunden).
4. Sekundärinfekte im Magendarmkanal: Penicillin und Streptomycin täglich zur Prophylaxe und Therapie.
5. Urämie: Künstliche Niere, Peritonealdialyse. Überwachung der Elektrolyte, Alkalireserve, des Rest-N etc..
6. Tenesmen: symptomatisch
7. Schock: Allgemeine Schocktherapie.

Die Prognose der akuten Quecksilbervergiftung hängt vom möglichst frühzeitigen Einsetzen der Therapie ab; Patienten, die tödliche Dosen von Sublimat eingenommen haben, überleben in der Regel, wenn sie innerhalb der ersten Stunden mit BAL behandelt werden (Borbély 1960; Moeschlin 1964). Válek (1965) untersuchte den Einfluß der Therapie auf die akute Quecksilbervergiftung - insbesondere auf die Anurie - in 48 Fällen (darunter ein Fall durch Salyrgan verursacht) und kam zu folgendem Ergebnis:

BAL verkürzte signifikant die Dauer der Anurie, wenn keine Magenspülung durchgeführt worden war. Nach Magenspülung je-

doch bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die mit BAL und solchen, die nicht damit behandelt wurden, was die Dauer der Anurie betrifft.

Konservative Therapie mit hypertonischer Glucoselösung verringerte signifikant den Anstieg des Rest-N und Kalium.

Die künstliche Niere normalisierte Rest-N und Blutelektrolyte und brachte Somnolenz und Erbrechen in den meisten Fällen zum Verschwinden. Nur in einem Fall trat als Komplikation Blutdruckabfall, Tachykardie und kurzer Bewußtseinsverlust ein; diese Symptome verschwanden nach Bluttransfusion und Absetzen der Dialyse in wenigen Minuten.

Antibiotika, selbst in hohen Dosen, hatten keinen Einfluß auf komplizierende Bronchopneumonien.

cc. Chronische Vergiftung: Wichtig ist die Beendigung der Exposition (M o e s c h l i n 1964), wenn auch noch Jahre danach eine prozeßartige Verschlechterung des Krankheitsbildes möglich ist (B o r b é l y 1960). Die Frühsymptome der Vergiftung reagieren manchmal gut auf EDTA-Calcium oder Trinkkuren mit schwefelhaltigen Mineralwässern; das fortgeschrittene Stadium (cerebellare Ataxie, starker Tremor, organisches Psychosyndrom) ist dagegen prognostisch als ungünstig zu beurteilen (B o r b é l y). M o e s c h l i n schlägt Kuren mit BAL, N-acetyl-D,L-Penicillamin, Antidotum metallorum Sauter, Na-Thiosulfat vor; sonst kommen in Frage Calciumgluconat, Sedativa, reichlich Vitamin B₁ und Höhengeduld.

dd. Minamata-Krankheit: T o k u o m i, O k a j i m a, K a n a i, T s u n o d a, I c h i y a s u, M i s u m i, S h i m o m u r a und T a k a b a (1961) fanden bei 83 Fällen eine Letalität von 40 %; die Prognose ist also sehr schlecht und vollständige Erholung selten, obwohl in den meisten untersuchten Fällen BAL und EDTA-Calcium eine Steigerung der Quecksilberausscheidung bewirkten.

ee. Akrodynie: Besserung wurde in manchen Fällen beobachtet bei Verwendung von BAL oder N-acetyl-D,L-Penicillamin und Ganglienblockern (H i r s c h m a n, F e i n g o l d und B o y l e n 1963; B l a t t n e r 1964).

IV. DER QUECKSILBERGEGHALT MENSCHLICHER ORGANE UND SEINE DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG

1. Neuere quantitative Bestimmungsmethoden

=====

Das klassische Verfahren von Stock besteht in der elektrolytischen Abscheidung des durch Zerstörung der organischen Substanz gewonnenen Quecksilbers an einer Kupferspirale, anschließender Destillation und mikrometrischer oder kolorimetrischer Endbestimmung (P r o k o p 1966). Neuere Methoden beruhen meist auf der Isolierung des Quecksilbers als Dithizonkomplex. Die quantitative Endbestimmung kann z.B. erfolgen durch Mischfarbenkolorimetrie, Einfarbenkolorimetrie, Reversionsverfahren oder extraktive Titration (M a s s m a n n und S p r e c h e r 1957). Zur Abtrennung störender Substanzen und Vermeidung von Interferenzen wurden verschiedene Filtrations- Destillations- und Extraktionsverfahren angegeben. Besonders wichtig ist die selektive Bestimmung gegenüber dem Kupferdithizonat, die u.a. durch Verwendung schwefelsaurer Lösung, Chloroform zur Extraktion des Dithizonats, Äthylendiamintetraessigsäure oder Schütteln mit 1%iger Natriumthiosulfatlösung gelingt (P r o k o p 1966). K u d s k (1964) empfahl zur Abtrennung von Gold und Palladium ein Verfahren zur fraktionierten Extraktion unter Verwendung von Natriumsulfit; er konnte auch die Interferenz von Kupfer in Mengen bis zu 20 mg vermeiden. S j ø - s t r a n d (1964) bestimmte mittels Aktivationsanalyse gleichzeitig Quecksilber und Arsen in organischen Substanzen. Die Empfindlichkeit für beide betrug dabei 5×10^{-4} p.p.m., erforderlich waren Proben von 0,5 g. B ä u m l e r und R i p p s t e i n (1963) führten vor der quantitativen Endbestimmung eine dünnschichtchromatographische Reinigung durch, um andere Metaldithizonate zu isolieren.

Ausführliche Literaturüberblicke über Bestimmungsmethoden werden u.a. von J a c o b s, Y a m a g u c h i, G o l d w a t e r und G i l b e r t (1960); J a c o b s, G o l d w a t e r und G i l b e r t (1961); M a s s m a n n und S p r e c h e r (1957); M i k e t u k o v á und K á c l (1964) gegeben.

Tab. VIII: Einige neuere Methoden zur quantitativen Quecksilberbestimmung und ihre Empfindlichkeit

Autor	Methode	Empfindlichkeit(Hg)
Butt und Simonsen 1950 Simonsen 1953	Veraschung durch H_2SO_4 und HNO_3 unter Rückflußkühlung, Extraktion als Dithizonat in Chloroformlösung, Endbestimmung: Reversionsverfahren	2×10^{-4} mg in 2 ml Blut oder 2 g Frischsubstanz oder 5 ml Mageninhalt
Jacobs, Ya- maguchi, Goldwater und Gilbert 1960	Dithizonmethode, Kaltveraschung mit $KMnO_4$ und H_2SO_4 , Extraktion als Dithizonat, destruktive Destillation. Endbestimmung: UV-Photometrie	10^{-5} bis 10^{-6} mg in 1 ml Blut
Jacobs, Goldwater und Gilbert 1961	Modifikation der vorigen Methode. Anwendbar für Blut und Organe	10^{-6} mg in 0,1 ml Blut
Ruzicka und Starf 1961 (zit. nach Mike- tuková und Kácl)	Dithizonmethode mit isotopischer Verdünnungsanalyse. Für Blut geeignet	10^{-3} bis 10^{-6} mg
Bäumler und Rippstein 1963	Dithizonmethode, vor Endbest. im Spektrophotometer: Dünnschichtchromatographische Reinigung	2×10^{-4} mg
Ishikura und Yokota 1963	Dithizonmethode, säulenchromatographische Unterscheidung von Phenyl- und anorgan. Hg	bis 0,02 p.p.m. = 2×10^{-3} mg/100 g Fehlerbreite unter 5 %
Matusiak, Cefolada, Cortivo und Umberger 1963	Anreicherung auf Kupferstaub analog zur Säulenchromatographie, dann Hg-Bestimmung durch Emissionsspektrographie (Densitometrisch)	unter 10^{-3} mg
Smith 1963 (zit. nach Nixon und Smith)	Aktivierungsanalyse	10^{-7} mg
Kudsk 1964	Dithizonmethode, Feuchtveraschung mit HNO_3 , H_2SO_4 und $KMnO_4$. Reversionsverfahren	unter 8×10^{-5} mg in 60 ml Ver- aschungslösung

Tab. VIII, Fortsetzung

Autor	Methode	Empfindlichkeit(Hg)
M i k e t u k o - v á und K á c l 1964	Dithizonmethode	2×10^{-4} mg in 1 g Blut od. Gewebe
A n a l y t i c a l M e t h o d s C o m m i t t e e 1965	Dithizonmethode	5×10^{-4} mg in der Probe
K e l l e r s - h o h n, C o m a r und l e P o e c 1965	Aktivierungsanalyse	10^{-6} mg Fehlerbreite $\pm 5\%$

Demnach (Tab. VIII) müssen heute als empfindlichste Bestimmungsmethoden diejenigen gelten, die auf der Aktivierung des Quecksilbers durch Neutronenbeschuß beruhen, unter den Dithizonmethoden aber die UV-photometrischen. Beachtung verdienen auch besonders die chromatographischen Verfahren, mit denen sowohl Interferenzen zu vermeiden als auch organische von anorganischen Verbindungen abzutrennen sind.

2. Quecksilbergehalt des menschlichen Körpers ohne bekannte Exposition

a. Gehalt einzelner Organe

Zwar sind physiologische Funktionen des Quecksilbers im Organismus nicht bekannt. Die Verbreitung in der modernen Umwelt läßt aber erwarten, daß sich Spuren von Quecksilber so gut wie immer und besonders in den Organen finden werden, die auch von der Vergiftung her als Prädispositionsstellen für die Speicherung bekannt sind - wenn nur die Nachweismethoden empfindlich genug sind. Verschiedene Autoren haben sich bemüht, "natürliche" oder "Normalwerte" für die einzelnen Organe zu finden. Wenn man keinen Quecksilberbedarf voraussetzt, wird als Maßstab für Normalwerte das Fehlen einerseits einer bekannten Exposition, andererseits pathologischer Wirkungen des Quecksilbers in Frage kommen.

aa. Niere (Tab. IX-XI) S t o c k (1940) sah im Gehalt der Niere ein Kriterium für die fragliche Aufnahme "naturfremden" Quecksilbers und gab die Grenze mit etwa 0,010 mg/100 g Frischsubstanz an. In den folgenden Tabellen sollen Meßwerte verschiedener Autoren an Menschen ohne bekannte Quecksilberexposition (außer Zahnamalgamen) verglichen werden.

Tab. IX: Quecksilberkonzentration in der Niere bei 10 Personen ohne ungewöhnliche Exposition nach S t o c k (1940)

Fall, Todesursache	Hg-Konzentration (Frischsubst.)	
	µg/100 g	mg/100 g
A 28j. Lackierer, Leuchtgasvergiftung	4,0	0,004
B 15j. Lehrling, Verkehrsunfall	4,6	0,005
C 18j. Verkäuferin, Sturz aus Fenster	3,0	0,003
D 26j. Arbeiter, Verkehrsunfall	8,2	0,008
E 25j. Zimmermann, Verkehrsunfall	7,6	0,008
F 29j. Angestellter, Veronalvergiftung	10,2	0,010
G 37j. Ehefrau, Ertrinken	36,9	0,037
H 31j. Maler, Betriebsunfall	14,1	0,014
I 60j. Betriebsführer, Schlafmittelverg.	72,8	0,073
J 21j. Ehefrau, Leuchtgasvergiftung	16,7	0,017

Anmerkung: Fälle A,H,I,J waren Amalgamträger. Alle Personen waren eines schnellen, gewaltsamen Todes gestorben.

Methode: Stock und Neuenschwander-Lemmer.

G r i f f i t h, B u t t und W a l k e r (1954) fanden bei 15 Patienten ohne bekannte Quecksilberexposition durchschnittlich 2,05 mg Hg/100 g Trockensubstanz (chemische Analyse, Methode nicht angegeben). Setzt man voraus, daß die Niere 80 Gewichtsprozent Wasser enthält, so ergeben sich 0,41 mg Hg/100 g Frischsubstanz. Die anatomische Diagnose Nephrose wurde bei 2, Niereninfarkt bei 1, Nephrosklerose bei 6 dieser Patienten gestellt. In 6 Fällen bot die Niere keine sichtbaren Veränderungen.

T s u d a, A n z a i und S a k a i (1963) bestimmten in formolfixiertem Nierengewebe 0,301 mg Hg/100 g (Dithizonme-

thode laut Angabe von Okinaka, Yoshikawa, Mozai, Mizuno, Terao, Ogihara, Hirai, Yoshino, Inose, Anzai und Tsuda 1964).

Tab. X: Quecksilberkonzentration in der Niere ohne bekannte Exposition nach Bodnár, Szép und Wessprémy (1939) (Fall K-M) sowie nach Brigatti (1949) (Fall N-R)

Fall, Todesursache	Hg-Konzentration (Frischsubst.)	
	µg/100 g	mg/100 g
K 20j. Frau, Bronchopneumonie	17,4	0,017
L 64j. Frau, Herzinsuffizienz	22,3	0,022
M 19j. Mädchen, Lungen-Tbc	58,0	0,058
N 72j. (Prostatacarcinom)	7,6	0,008
O 41j. (Lungen-Tbc)	22,0	0,022
P 40j. (Magengeschwüre, Herzinsuffizienz)	22,0	0,022
Q 44j. (Endocardit. rheum., Hirnembolie)	16,0	0,016
R 34j. (Coma diabeticum)	11,4	0,011

Methoden: K-M: Stock und Lux; Stock und Neuenschwander-Lemmer.
N-R: Stock, Storlazzi, Elkins.

Tab. XI: Quecksilberkonzentration in der Niere ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgamen) nach verschiedenen Autoren

Autor	Zahl der Fälle	Grenzwerte in mg/100 g	Mittelwert Frischsubstanz
S t o c k 1940	6 (A-F)	0,003-0,010	0,006
	10 (A-J)	0,003-0,073	0,018
	11 (= 100 %)	0,003-0,513	0,063
S t o c k 1943	21	0,002-0,010	0,005
	55	0,002-0,100	0,019
	56	0,002-0,236	0,023
	61 (= 100 %)	0,002-5,624	0,176
B o d n á r, S z é p und W e s z p r é m y 1939	3	0,017-0,058	0,033
B r i g a t t i 1949	5	0,008-0,022	0,016
B u t t und S i m o n s e n 1950	69		0,075
F o r n e y und H a r g e r 1949	9	unter 0,010	
	29	bis 0,100	
	57	bis 0,500	
	79	bis 1,000	
	90 (= 100 %)	bis 2,700	

Methoden: Stock 1940, 1943 wie Tab. IX. Bodnár, Szép und Weszprémy sowie Brigatti wie Tab. X. Butt und Simonsen: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen. Forney und Harger: Laug und Nelson 1942.

In keinem der Fälle von Forney und Harger (Tab. XI) konnten histologisch Nierenveränderungen nachgewiesen werden, wie sie bei akuter Quecksilbervergiftung auftreten. Es handelte sich hier um Proben aus Routineautopsien.

bb. Leber (Tab. XII). Dieses Organ gehört zu den bei Quecksilbervergiftungen am häufigsten chemisch analysierten Teilen des menschlichen Körpers. T s u d a, A n z a i und S a k a i (1963) fanden hier 0,102 mg Hg/100 g formolfixierten Gewebes (Methode s. S. 87) "normaler" Personen.

Tab. XII: Quecksilberkonzentration in der Leber ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgame) nach verschiedenen Autoren

Autor	Zahl der Fälle	Mittelwert µg Hg/100 g	(Frisch- substanz) mg Hg/100 g
S t o c k 1940	6 (A-F)	4,16	0,004
	10 (A-J)	9,39	0,009
	11 (= 100 %)	9,58	0,010
S t o c k 1943	5	3,4	0,003
	10 (= 100 %)	127,1	0,127
B o d n á r, S z é p und W e s z p r é - m y 1939	3 (K-M)	23,97	0,024
	4 (= 100 %)	32,9	0,033
B r i g a t t i 1949	5 (N-R)	20,1	0,020
B u t t und S i - m o n s e n 1950	69		0,006
F o r n e y und H a r g e r 1949	18		Unter 0,010
	55		bis 0,100
	81		bis 0,500
	86		bis 1,000
	89 (= 100 %)		bis 1,720
F o r b e s, C o o p e r und M i t c h e l l 1954	1	(0,005 p.p.m.)	0,001

Methoden: Forbes, Cooper und Mitchell: Modifikation der Methode nach Klein 1952. Sonstige wie Tab. XI.

Griffith, Butt und Walker (1954) maßen in der Leber bei 15 Personen ohne Quecksilberanamnese nach dem Tod durchschnittlich 0,34 mg Hg/100 g Trockengewebe (entsprechend 0,071 mg/100 g Frischsubstanz, wenn die Leber 79 Gewichtsprozent Wasser enthält).

cc. Zentralnervensystem (Tab. XIII-XV).

Tab. XIII: Spektrographischer Quecksilbernachweis in menschlichen Gehirnteilen nach Harris, Beauchemin, Hershenson, Roberts und Matsuyama (1954)

Gehirnteil	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4
Frontallappen	e	?	+	+
Parietallappen	e	?	+	+
Occipitallappen	e	+	e	+
Temporallappen	e	+	e	?
Insula Reilii	+	+	?	+
Basalganglien	?	+	e	+
Hirnstamm	?	+	+	?
Kleinhirn	+	+	+	?

Erklärung: + = vorhanden, e = fehlend, ? = zweifelhaft

Der qualitative Nachweis von Quecksilber in verschiedenen Gehirnteilen, der Harris, Beauchemin, Hershenson, Roberts und Matsuyama in 4 Fällen (Tab. XIII) gelang, scheint dafür zu sprechen, daß sich dieses Metall im "normalen" Gehirn am häufigsten im Kleinhirn, Insula Reilii und vielleicht im Hirnstamm findet. Die Konzentration in einzelnen Gehirnteilen, die Stock (1940) bestimmte (Tab. XIV), war in der Regel sehr niedrig, am höchsten noch in Riechlappen und Hypophyse. In einer größeren Versuchsreihe (Stock 1943) stellte er außerdem fest, daß bei höheren Werten manchmal ein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen in Hypophyse und Niere zu bestehen scheint. Tsuda, Anzai und Sakai (1963) fanden in der grauen Substanz des normalen Gehirns 0,011 mg Hg/100 g formolfixierten Gewebes (Methode s. S. 87). Die Größenordnung im Gehirn dürfte also normalerweise mindestens um eine Zehnerpotenz niedriger liegen als in Leber und Niere.

Tab. XIV: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgamen) nach S t o c k (1940)

Fall (s.Tab.IX)	Hg-Konzentration in 10^{-3} mg/100 g Frischsubstanz							
	GR	GB	KH	SG	MO	RL	HY	RM
A	0,8	0,9	0,6	0,6	1,1	-	13,3	0,5
B	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4	3,1	6,1	0,1
C	0,1	0,2	0,2	0,2	0,0	8,7	-	0,1
D	0,3	-	0,3	0,3	-	1,9	-	0,6
E	0,7	-	0,7	0,7	-	0,6	4,0	0,6
F	0,9	0,4	3,0	0,4	0,8	-	8,1	1,7
G	56,3	-	118,0	34,8	51,5	22,4	-	13,7
H	10,8	8,0	15,8	6,0	26,3	19,1	13,0	4,3
I	2,3	1,7	1,9	2,3	0,5	-	158,0	0,9
J	0,9	-	1,0	0,6	-	13,2	4,0	2,2

Methode: Stock und Neuenschwander-Lemmer.

Abkürzungen: GR = Großhirnrinde MO = Medulla oblongata
 GB = Großhirnbasis RL = Riechlappen
 KH = Kleinhirn HY = Hypophyse
 SG = Stammganglien RM = Rückenmark

Tab. XV: Quecksilberkonzentration im Gehirn ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgamen) nach verschiedenen Autoren

Autor	Zahl der Fälle	Mittelwert (Frischsubstanz)	
		$\mu\text{g Hg}/100 \text{ g}$	$\text{mg Hg}/100 \text{ g}$
S t o c k 1943	56	3,4 (0,2 bis 19,0)	0,003 (0,000 bis 0,019)
B o d n á r, S z é p und W e s z p r é - m y 1939	3	16,4 (0,63-44,5)	0,016 (0,001-0,045)
B r i g a t t i 1949	5	0,1 (0,0 bis 0,2)	0,000

Methoden: Stock 1943: Stock und Neuenschwander-Lemmer. Bodnár, Szép und Weszprémy; Brigatti: Wie Tab. X.

dd. Lunge

Tab. XVI: Quecksilberkonzentration in der Lunge ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgamen) nach verschiedenen Autoren

Autor	Zahl der Fälle	Mittelwerte (Frischsubstanz)	
		$\mu\text{g Hg}/100\text{ g}$	$\text{mg Hg}/100\text{ g}$
Stock 1940	8	1,6 (0,5-4,9)	0,002 (0,001-0,005)
Bodnár, Szép und Wespřemy 1939	5	21,4 (5,3-50,6)	0,021 (0,005-0,051)
Brigatti 1949	5	2,3 (0,0-5,0)	0,002 (0,000-0,005)
Forbes, Cooper und Mitchell 1954	1	(0,017 p.p.m.)	0,002

Methoden: Stock 1940 s. Tab. IX. Bodnár, Szép und Wespřemy; Brigatti: Wie Tab. X. Forbes, Cooper und Mitchell: Wie Tab. XII.

ee. Verschiedene Organe (Tab. XVII-XVIII).

Tab. XVII: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen ohne bekannte Exposition (außer Zahnamalgamen) in $\text{mg}/100\text{ g}$ Frischsubstanz

Autor	Herz	Muskel	Magen	Darm	Milz	Gallenblase
Stock 1940	0,002 (11 F.)	0,001 (10 F.)	0,002 (6 F.)	-	0,001 (8 F.)	0,002 (4 F.)
Stock 1943	-	0,001 (54 F.)	-	-	-	-
Bodnár, Szép und Wespřemy 1939	0,030 (2 F.)	0,001 (1 F.)	0,031 (1 F.)	0,033 (1 F.)	0,050 (3 F.)	0,033 (1 F.)

Fortsetzung Tab. XVII

Autor	Herz	Mus- kel	Magen	Darm	Milz	Gallen- blase
Brigatti 1949	0,000 (5 F.)	-	-	-	0,005 (5 F.)	-
Forbes, Cooper und Mit- chell 1954	0,005 (1 F.)	0,002 (1 F.)	-	-	-	-

Methode: Stock 1940, 1943 s. Tab. IX. Bodnár, Szép und Wesp-
prémy; Brigatti s. Tab. X. Forbes, Cooper und Mit-
chell s. Tab. XII.

Tab. XVIII : Wie Tab. XVII

Autor	Dick- darm	Appen- dix	Schild- drüse	Fettge- webe	Haut
Stock 1940	(0,008 (1 F.))	0,007 (7 F.)	0,006 (11 F.)	0,010 (5 F.)	-
Stock 1943	-	-	0,012 (9 F.)	-	-
Forbes, Co- oper und Mit- chell 1954	-	-	-	0,001 (1 F.)	0,000 (1 F.)

Methoden: S. Tab. XVII. In Klammern Zahl der Fälle.

Griffith, Butt und Walker (1954) fanden bei 15 Personen ohne Quecksilberanamnese einen Hg-Gehalt der Milz von 0,12 mg/100 g Trockensubstanz (0,028 mg/100 g Frisch-
substanz, wenn ein Wassergehalt der Milz von 77 % vorausge-
setzt wird; Bestimmungsmethode nicht angegeben).

ff. Blut Lebender (Tab. XIX-XX).

Tab. XIX: Quecksilberkonzentration im Blut ohne bekannte Ex-
position (außer Zahnamalgamen)

Autor	Zahl der Fälle	Hg-Konzentration (Mittelwerte)	
		$\mu\text{g} / 100 \text{ g}$	$\text{mg} / 100 \text{ g}$
Stock 1943	10	0,36 (0,19-0,59)	0,000
Kellershohn, Comar und Poe 1965	12	$0,52 \pm 0,22$ (0,21-0,95)	0,001

Methoden: Stock 1943 wie Tab. X. Kellershohn, Comar und Poe: Aktivationsanalyse.

Tab. XX: Normalbereich des Quecksilbers im Blut. Beobachtungen aus verschiedenen Ländern (nach Goldwater, Ladd und Jacobs 1964)

Land	Anzahl	Bereich in		Anzahl mit dem Wert Null ^{a)}
		$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\text{mg}/100 \text{ ml}$	
Argentinien	49	0,0-3,0	0,000-0,003	39
Chile	7	0,6-2,1	0,006-0,002	0
Kolumbien	5	0,0-0,0	0,000-0,000	5
Tschechoslowakei	20	0,0-2,1	0,000-0,002	12
Ägypten	14	0,0-0,9	0,000-0,001	13
England	30	0,0-2,7	0,000-0,003	29
Finnland	46	0,0-7,5	0,000-0,008	32
Israel	38	0,0-3,0	0,000-0,003	31
Italien	27	0,0-0,9	0,000-0,001	22
Japan	40	0,0-2,7	0,000-0,003	32
Niederlande	43	0,0-2,1	0,000-0,002	39
Peru	32	0,0-9,0	0,000-0,009	7
Polen	85	0,0-31,5 ^{b)}	0,000-0,032 ^{b)}	59
Schweden	30	0,0-9,0	0,000-0,009	27
Jugoslawien	45	0,0-4,2	0,000-0,004	36
USA				
Kalifornien	19	0,0-0,0	0,000-0,000	19
Ohio	40	0,0-0,9	0,000-0,001	34
Montana	14	0,0-7,0	0,000-0,007	5
New York	25	0,0-3,1	0,000-0,003	13
Insgesamt:	609	0,0-31,5 ^{b)}	0,000-0,032 ^{b)}	454 (=74,5%)

Methoden: Nicht angegeben, vermutlich wie Tab. XXVIII-XXX.

Anmerkungen: a) Null bedeutet weniger als 0,000 5 mg/100 ml Blut. b) Dieser Wert liegt so weit außerhalb des Bereichs der anderen Proben, daß er auf einen technischen Fehler (Verunreinigung der Probe u.a.) zurückgeführt werden muß.

Zusammenfassend (Tab. XIX bis XXI) kann man also sagen, daß im Blut lebender Personen in etwa 75 % aller Fälle weniger als 0,000 5 mg Hg/100 ml enthalten ist, wenn keine besondere Exposition besteht, und daß dieser Wert 0,010 mg Hg/100 ml in der Regel nicht überschreitet, während die Konzentrationen in "normalem" Leichenblut stärkeren Schwankungen unterworfen sind. Als Erklärung dafür kommen vielleicht post-mortale Veränderungen in Frage.

gg. Leichenblut.

Tab. XXI: Quecksilberkonzentration im Leichenblut ohne bekannte Exposition vor dem Tod

Autor	Zahl der F.	µg Hg/100 g	mg Hg/100 g
S t o c k 1940	8	1,08 (0,1-3,1)	0,001
S t o c k 1943	18	2,75 (0,2-15,0)	0,003
	25	1,1 (0,05-9,18)	0,001
	1	35,1	0,035
B o d n á r, S z é p und W e s z p r é - m y 1939	3	25,5 (7,8-34,6)	0,026

Methoden: Stock 1940, 1943 wie Tab. IX. Bodnár, Szép und Wessprémy wie Tab. X.

b. Vergleich der Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen

Tab. XXII: Verhältnis der Quecksilberkonzentration in Niere, Leber und Milz. Bereich der Einzelwerte in mg/100 g Frischsubstanz

Autor	Zahl der F.	Niere	Leber	Milz
Butt und Simonsen 1950	69	12:	1	
Stock 1943	10	6,8: (0,002-5,624)	1 (0,002-0,761)	
Stock 1940	11	6,3: (0,003-0,513)	1: (0,001-0,046)	0,1 (8 F.) (0,0-0,005)
Griffith, Butt und Walker 1954	15	5,8:	1:	0,4
Brigatti 1949	3	2,3: (0,011-0,022)	1: (0,005-0,011)	0,5 (0,001-0,008)
Bodnár, Szép und Wesp- prémy 1939	3	1,4: (0,017-0,058)	1: (0,010-0,045)	2,1 (0,036-0,07)
Brigatti 1 ^a) 1949		0,6: (0,022)	1: (0,038)	0,04 (0,001)
	1 ^b)	0,2: (0,008)	1: (0,041)	0,28 (0,011)

Methoden: Butt und Simonsen wie Tab. XI. Stock wie Tab. IX.
Brigatti; Bodnár, Szép und Wesp-
prémy wie Tab. X.
Griffith, Butt und Walker: Nicht angegeben.

Anmerkungen: a) Fall P (Tab. X) mit Herzinsuffizienz.
b) Fall N (Tab. X) mit Prostatacarcinom.

Zwei der drei Fälle von Bodnár, Szép und Wesp-
prémy (Tab. XXII) starben an Lungenkrankheiten, ein Pa-
tient an Herzinsuffizienz. In den Fällen von Brigatti

(Tab. XXII) war je einmal Lungen-Tbc, Hirnembolie bei rheumatischer Endokarditis, Coma diabeticum, Herzinsuffizienz und Prostatacarcinom die Todesursache. Entsprechend der Beobachtung, daß funktionsgestörte Nieren weniger Quecksilber aufzunehmen scheinen als normale (s. S. 46) und daß bei solchen Funktionsstörungen die Quecksilberausscheidung durch den Stuhl gegenüber der Nierenausscheidung zunimmt (s.S.52), könnte man eine relative Vermehrung des Quecksilbergehaltes der Leber im Vergleich zur Niere auf die gleiche Ursache zurückführen. Voraussetzung für diese Annahme ist allerdings, daß auch die sogenannten Normalwerte durch eine unbewußte Quecksilber-Mikroexposition zustande kommen und einem besonderen Quecksilberstoffwechsel unterworfen sind. Dafür sprechen insbesondere die großen Schwankungen der bisher verglichenen Werte.

c. Bestehen Alters- und Geschlechtsunterschiede?

S t o c k (1943) fand bei 63 Personen im Alter von 15 bis 82 Jahren nach dem Tod keinen Hinweis auf eine Anreicherung des Quecksilbers in Niere, Muskulatur, Leber, Schilddrüse, Blut und Gehirnteilen mit steigendem Alter. Fast die Hälfte waren weiblichen Geschlechts, wobei sich auch keine sicheren Unterschiede ergaben. G r i f f i t h, B u t t und W a l - k e r (1954) vertraten ebenfalls die Ansicht, daß Spuren von Quecksilber ohne wesentliche Unterschiede im Körper in jedem Alter nachweisbar sind. K e l l e r s h o h n, C o - m a r und l e P o e c (1965) bestimmten im Blut eines einmonatigen Säuglings ganz ähnliche Konzentrationen wie bei dreizehn weiteren Personen im Alter von 5 bis 32 Jahren und beiderlei Geschlechts. Ähnlich läßt sich aus den Angaben von B u t t und S i m o n s e n (Tab. XXIII) keine sichere Beziehung zum Lebensalter ableiten.

Tab. XXIII: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere bei verschiedenen Altersgruppen und ohne bekannte Exposition (nach B u t t und S i m o n s e n 1950)

Alter (Jahre)	Zahl der Fälle	Durchschnittskonzentration in mg/100 g Frischsubstanz	
		Leber	Niere
0-10	8	0,0	0,021
10-20	2	0,0	0,0
20-30	4	0,012	0,102
30-40	12	0,004	0,075
40-50	9	0,002	0,089
50-60	9	0,088	0,081
60-70	15	0,003	0,062
70-80	5	0,012	0,099
80-90	5	0,031	0,146
Insgesamt:	69	0,006	0,075

Methode: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen

d. Erkrankungen ohne bekannte Quecksilberexposition

aa. Andere Metallvergiftungen

Tab. XXIV: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere nach verschiedenen Metallvergiftungen als wahrscheinlicher Todesursache (nach But t und Simonsen 1950)

Fall Nr.	Alter(Jahre) Geschlecht	mg Hg/100 g Frischsub. Leber	Niere	Anatomische Diagnose
1	52, W	0,075	0,515	aplast. Anämie, Purpura, <u>Bleivergift.</u> ?
2	0,8, M	0,010	0,260	<u>Bleienzephalitis</u>
3	73, W	0,0	0,265	Akute <u>Arsenvergiftung</u>
4	50, M	0,03	0,120	<u>Bleivergiftung</u> , akute Lebernekrose
5	45, M	0,07	0,140	Hirnblutung, <u>Bleiverg.</u>
6	43, W	0,04	0,130	<u>Arsenverg.</u> , Dermatitis exfoliativa
7	67, M	0,02	0,240	chron. <u>Kupfervergift.</u> refraktäre Anämie

Fortsetzung Tab. XXIV

Fall Nr.	Alter(Jahre) Geschlecht	mg Hg/100 g Leber	g Frischsub. Niere	Anatomische Diagnose
8	62, M	0,117	0,047	chron. <u>Antimonvergift.</u> , gastrointest. Purpura
9	77, M	0,10	0,140	chron. <u>Arsenvergift.</u> , gastrointest. Purpura
10	75, M	0,0	0,125	aplastische Anämie, hoher <u>Bleigehalt</u>
Kreatinin p.m.: Fall 1 : 4,0 mg%, Fall 3 : 5,5 mg%				

Methode: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen

In Fall 2 war es diaplacentar zur Keimschädigung durch Blei gekommen. Die Mutter hatte während der ersten 7 Monate der Schwangerschaft in einem Töpfereibetrieb gearbeitet. Auffällig ist vielleicht Fall 9 wegen des Verhältnisses der Quecksilberkonzentration in Leber und Niere. Im Zusammenhang mit der chronischen Arsenvergiftung könnte man an eine Störung der normalen Quecksilberausscheidung denken, die auf die Nierenfunktion oder auch zirrhotische Veränderungen der Leber zurückgehen mag. Insgesamt sind die Werte in Tab. XXIV im Vergleich z.B. zu den "Normalwerten" der Tab. XXIII etwas erhöht, liegen aber noch weit unter den von F o r n e y und H a r g e r (Tab. XI, XII) als normal bezeichneten Spitzenkonzentrationen. So kann auch die Quecksilberkonzentration in der Leber in Fall 8 ohne sonstige Angaben noch nicht für lokale Schäden verantwortlich gemacht werden; in diesem Fall mag eine Leberschädigung durch Antimon die Quecksilberabgabe aus diesem Organ verzögert haben. Andererseits scheint das "normale" Verhältnis zwischen den Konzentrationen in Fall 4 bei akuter Lebernekrose gegen diese Ätiologie einer Quecksilberretention zu sprechen. Entscheidend ist vielleicht, ob solche Veränderungen akut eintreten oder während längerer Zeit bestehen.

bb. Nephrose. In sämtlichen Fällen der Tab. XXV mit Nephrosen ungeklärter Genese lassen die relativ hohen Quecksilberwerte eine kürzer zurückliegende Exposition etwa in Form von Diuretika vermuten. Schon das Vorliegen einer Nephrose muß ja differentialdiagnostisch an die Möglichkeit einer Schwermetallschädigung, vielleicht auch einer Allergie gegen Quecksilberdiuretika (s. S. 78) denken lassen.

Tab. XXV: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere in Fällen von Nephrose ohne bekannte Quecksilberexposition nach Butt und Simonsen (1950)

Fall Nr.	Alter(Jahre) Geschlecht	mg Hg/100 g Leber	mg Frischsub. Niere	Anatomische Diagnose
1	71, M	0,0	0,640	Herzinfarkt, Nephrose, Urämie
2	50, W	0,155	0,380	Nephrose, Urämie, Sublimatvergiftung?
3	62, M	0,370	0,210	Akute Lebernekrose, Nephrose mit Verkalkung
4	39, W	0,170	0,790	Nephrose, Urämie, Cervixcarcinom
5	33, M	0,135	0,305	Toxische Nephrose, Urämie, Schizophrenie
Kreatinin p.m.: Fall 1 8 mg%, Fall 2 39 mg%, Fall 3 3,4 mg%				

Methode: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen

In den Fällen 2, 4 und 5 (Tab. XXV) ergaben Nachforschungen der Polizei keinen Beweis für eine Quecksilbervergiftung. Patient Nr. 5, ein Chemiker, der kurz zuvor in einer Heil- und Pflegeanstalt gewesen war, behauptete, seine Frau habe ihn mit Sublimat vergiftet. Die gefundenen Quecksilberwerte genügten aber nicht als Beweis für einen Mord. Auffällig ist auch in Tab. XXV wenigstens in Fall 3 im Vergleich zur Niere relativ hohe Quecksilberkonzentration in der Leber. Sie könnte in diesem Fall damit zusammenhängen, daß in den ersten Tagen nach Vergiftung mit anorganischem Quecksilber die Ausscheidung nicht durch die Nieren, sondern im Stuhl vorherrscht (s. S. 50, 52). Leider fehlen nähere anamnestische Angaben. Die hohe Konzentration in der Niere bei fehlendem Quecksilbernachweis in der Leber in Fall 1 könnte z.B. durch Quecksilberdiuretika oder eine länger zurückliegende Quecksilberexposition zustande gekommen sein (s. S. 44).

cc. Akute thrombozytopenische Purpura

Tab. XXVI: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere in Fällen akuter thrombozytopenischer Purpura nach Butt und Simonsen (1950)

Fall Nr.	Alter(Jahre) Geschlecht	mg Hg/100 g Frischsubst. Leber	Niere	Todesursache
1	(7 Woch.), W	0,150	0,198	Plättchenthrombose
2	1, W	0,017	0,026	Gehirnblutung
3	60, M	0,105	0,170	Gehirnblutung
4	60, W	0,475	0,655	Gehirnblutung
5	49, W	0,208	2,000	postoperat. Schock
Formalinfix. Gewebe				
6	27, W	0,340	1,000	Herzblutung
7	4, W	1,360	0,970	Gehirnblutung
8	50, M	0,110	0,640	Plättchenthrombose
9	9, M	0,130	0,150	Gehirnblutung
10	6, M	0,220	0,760	Gehirnblutung
11	75, M	0,250	0,550	Gehirnblutung
12	72, W	0,030	0,410	Plättchenthrombose

Methode: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen

Zu den Fällen von akuter thrombozytopenischer Purpura (Tab. XXVI) ist noch zu bemerken, daß außer Quecksilber in Leber, Nieren und sonstigen Organen auch eine Vermehrung des normalen Bleigehaltes festgestellt wurde.

3. Quecksilbergehalt des Körpers nach bekannter oder wahrscheinlicher Exposition

=====

a. Lebender Körper während und nach Exposition

aa. Blut (Tab. XXVII-XXXI, XXXIII-XXXVI)

Tab. XXVII: Quecksilberkonzentration im Blut bei chronischer Aufnahme von Quecksilberdampf (Untersuchungen an Gruppen)

Au- tor	Fälle (Zahl)	mg Hg/100 g Blut		Exposition	Art der Expo- sition
		Mittelwert	Grenzwerte	mg Hg/m ³ Luft	
A	23	0,002	0,0-0,013	0,01-0,06	Gleichrichter- fabrikation Thermometerfab.
A	15	0,005	0,0-0,016	0,05-0,23	
A	12	0,006	0,0-0,017	0,30-0,60	
mg Hg/100 ml Blut					
B	42 ^{a)}	0,018	0,0-0,052	0,20-1,0	Hutfabrikation
C	8 ^{b)}		0,0-0,003	0,00-0,085	Laboratorium
C	21 ^{b)}		0,0-0,003	0,08-0,10	Chlorfabrik
C	18 ^{b)}		0,0-0,008	0,08-0,10	Chlorfabrik
C	15 ^{a)}		0,0-0,051	0,10-2,00	Quecksilbermine
C	58 ^{b)}		0,0-0,093	0,10-2,00	Quecksilbermine

Anmerkungen: a) In diesen Fällen wurde Hg-Vergiftung diagnosti-
ziert
b) Hier bestanden keine Vergiftungssymptome

Autoren und Methoden: A = Turrian, Grandjean
und Turrian (1956), Dithizon-
methode nach Sandell 1950.

B = Beani (1955), Dithizonmethode
nach Kozelka 1947, Modifikation nach
Nardini

C = Goldwater, Ladd und Ja-
cobs (1964), Methode nicht angegeben.

Jacobs und Goldwater (1965) führten folgendes
Experiment durch, um die Exposition bei Verwendung quecksilber-
haltiger Farben zu prüfen: Für 4 Versuchspersonen wurde vor und
nach Exposition unter gleichzeitiger Kontrolle der Luftqueck-
silberkonzentration, die durch das Streichen von Zimmern mit
quecksilberhaltiger Farbe erzeugt wurde, die Hg-Konzentration
in Blut und Urin bestimmt, ebenso bei 3 nicht exponierten Kon-
trollpersonen (Tab. XXVIII). Ergebnisse:

1. Der freigesetzte Quecksilberdampf erreichte einen Wert von
0,17 mg/m³ in etwa 90 Minuten, blieb in dieser Höhe etwa
2 Stunden lang und fiel dann auf 0,01 mg/m³ innerhalb von
24 Stunden.
2. Etwas Quecksilber wurde von den exponierten Personen wahr-
scheinlich aufgenommen; die Ausscheidung im Urin war aber
nicht größer als bei den Kontrollpersonen.

3. Es fand sich kein Beweis dafür, daß von den Versuchspersonen Quecksilber in gesundheitsschädlichem Maß aufgenommen wurde.

Der Quecksilbergehalt der Zimmerluft nahm deutlich zu bei verminderter Lüftung und besonders dann, wenn Sonnenlicht direkt auf die getünchten Wände schien.

Tab. XXVIII: Quecksilberkonzentration im Blut bei Gebrauch quecksilberhaltiger Farben nach J a c o b s und G o l d w a t e r (1965)

V.P. Vor bzw. nach Exposit.	Datum	Uhrzeit	Hg-Konzentration im Blut $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	$\text{mg}/100 \text{ ml}$
A.F. vorher	18.9.	9 Uhr	0,0	0,0
danach		14.30	0,0	0,0
R.C. vorher	18.9.	9 Uhr	3,0	0,003
danach		14.30	2,4	0,002
H.S. vorher	17.9.		0,9	0,001
danach	21.9.		0,75	0,001
L.T. vorher	18.9.	8.30	2,1	0,002
danach	20.9.	vormitt.	0,75	0,001

Bei zwei nicht exponierten Versuchspersonen wurde vor und nach dem Experiment kein Quecksilber im Blut gefunden, bei einer dritten 0,003 bzw. 0,000 3 mg Hg/100 ml

Methode: UV-Photometrie nach Jacobs, Yamaguchi, Goldwater und Gilbert

Tab. XXIX: Quecksilberkonzentration im Blut nach verschiedener Expositionsdauer (verschiedene organische und anorganische Hg-Verbindungen) nach J a c o b s, L a d d und G o l d w a t e r (1963)

Hg/ 100 ml Blut in µg	Exposition in mg	Jahre bis 1961	Hg/ 100 ml Blut in µg	Exposition: in mg	Jahre bis 1962
1,5	0,002	3,5	0,0	0,0	8,0
5,0	0,005	1,2	1,5	0,002	5,0
5,0	0,005	11,0	2,5	0,003	10,0
5,0	0,005	16,0	3,0	0,003	9,0
5,0	0,005	9,0	3,0	0,003	15,0
5,0	0,005	12,0	3,0	0,003	9,5
5,1	0,005	8,0	6,0	0,006	5,0
5,7	0,006	2,0	6,0	0,006	12,0
5,7	0,006	9,0	6,0	0,006	11,0
6,0	0,006	5,0	6,0	0,006	18,0
6,0	0,006	16,0	6,0	0,006	12,0
6,0	0,006	10,0	6,0	0,006	11,0
6,0	0,006	14,0	7,5	0,008	11,0
7,5	0,008	11,0	7,5	0,008	3,25
7,5	0,008	16,0	9,0	0,009	0,05
7,5	0,008	10,0	9,0	0,009	11,0
9,0	0,009	2,0	9,0	0,009	9,0
9,0	0,009	15,0	9,0	0,009	0,05
9,0	0,009	10,0	9,0	0,009	14,0
10,5	0,011	5,0	10,5	0,011	6,0
10,5	0,011	9,0	10,5	0,011	12,0
10,5	0,011	9,0	13,5	0,014	12,0
10,5	0,011	15,0	15,0	0,015	0,16
12,0	0,012	10,0	18,0	0,018	17,0
13,5	0,014	4,5	19,5	0,020	1,25
32,0	0,032	5,0	40,5	0,041	18,0

Methode: UV-Photometrie nach Jacobs, Yamaguchi, Goldwater
und Gilbert

Ebenso wie B e n n i n g (1958) bei chronischer Hg-Dampf-
exposition fanden J a c o b s, L a d d und G o l d w a -
t e r (Tab. XXIX) keine statistisch signifikante Beziehung
zwischen der Dauer der Beschäftigung in einem Betrieb und
der Konzentration des Quecksilbers im Blut.

Tab. XXX: Quecksilberkonzentration im Blut mehrere Jahre nach beendigter Exposition (Hutindustrie) nach Goldwater und Nicolau 1966

Fall Nr.	Expositions- dauer (Jahre)	Jahre seit letzter Exposition	Hg/ 100 ml Blut in μ g	in mg
1	42	6	22,5	0,023
2	46	4	9,0	0,009
3	25	4	8,1	0,008
4	41	4	4,5	0,005
5	20	3	14,4	0,014
6	22	3	4,5	0,005
7	40	6	0,0	0,0
8	18	4	3,0	0,003
9	25	6	6,0	0,006
10	46	4	4,5	0,005

Methode: UV-Photometrie nach Jacobs, Goldwater und Gilbert 1961

Auf Grund des Nachweises signifikanter Quecksilberkonzentrationen im Blut von Arbeitern, deren Quecksilberexposition in der Filzhutindustrie mehrere Jahre zurücklag, vermuteten Goldwater und Nicolau (Tab. XXX), daß meßbare Beträge im Blut mehrere Jahre lang erhalten bleiben können. Diese Annahme wird vielleicht unterstützt durch den experimentellen Nachweis, daß Spuren von Quecksilber noch mehrere Monate nach mehrwöchiger Quecksilberdampfexposition z.B. in der Niere und noch länger im Gehirn vorhanden sind (s. S. 46), oder auch durch die sehr lange Halbwertszeit für anorganisches Quecksilber in der letzten Ausscheidungsphase (s. S. 50). Andererseits konnten Goldwater und Nicolau nicht ausschließen, daß sich in der Hutfabrik noch Quellen für eine Hg-Exposition erhalten hatten, obwohl kein Mercuronitrat mehr verwendet wurde. Der Vergleich mit Tab. XX zeigt auch, daß die meisten Werte der Tab. XXX noch innerhalb des freilich schwer definierbaren Normbereichs liegen.

Tab. XXXI: Quecksilberkonzentration im Blut eines Schmier-
kurpatienten und seiner im gleichen Raum liegen-
den unbehandelten Mitpatienten nach Herbst,
O l i s c h e r, W i e c h e r t und K l ö c k -
k i n g 1963

	Schmier- kurpat.	Mitpati- ent 1	Mitpati- ent 2	Mitpati- ent 3
	mg Hg/ 100 ml Blut			
Vor der Kur	0,0	0,0	0,0	0,0
1. Wo.der Kur			0,009	0,005
2. Wo.der Kur	0,008	0,006	0,006	0,005
3. Wo.der Kur	0,002	0,007	0,013	0,006
4. Wo.der Kur				
1. Wo.nach der Kur	0,0	0,0	0,0	0,0

Methode: Dithizonmethode nach Massmann und Sprecher 1957

Die Untersuchungen von Herbst, O l i s c h e r, W i e c h e r t und K l ö c k i n g zeigen, daß metallisches Queck-
silber z.B. aus der grauen Salbe zu einem wahrscheinlich nicht
unwesentlichen Teil durch die Atemwege aufgenommen wird, ande-
rerseits unterstützen sie die Vermutung, daß die Spurenbeträge
an Quecksilber, die bei vielen Menschen im Blut oder sonstigen
Organen nachweisbar sind, auf eine unbewußte Mikroexposition
zurückgehen.

Tab. XXXII: Vergleich zwischen der Höhe der durchschnittlichen
Hg-Konzentration in der Luft und der Häufigkeit
klinischer Symptome nach T u r i a n, G r a n d -
j e a n und T u r r i a n (1956)

	Gleichrichter- abteilung	Thermome- terfabrik
Durchschnittliche Hg-Konz. in der Luft (mg Hg/m ³)	0,01-0,06	0,05-0,23 0,30-0,60
Zahl der Untersuchten	26	15 17
Durchschnittsalter	39,6	42,1 40,0
Durchschn.Expositionsduer(Jahre)	9,1	16,7 7,4

Fortsetzung Tab. XXXII

	Gleichrichter- abteilung	Thermome- terfabrik
Durchschnittliche Hg-Konz. in der Luft (mg Hg/m ³)	0,01-0,06	0,05-0,23 0,30-0,60
Tremor	19 %	20 % 29 %
Erethismus	8 %	33 % 29 %
Gedächtnisstörungen	0 %	13 % 18 %
Dermographismus	8 %	27 % 18 %
Gingivitis	42 %	40 % 35 %
Schlechtes Gebiß oder Prothesen	46 %	67 % 41 %
Anamnestiche Angaben:		
Zentralnervöse Störungen ^{a)}	62 %	60 % 47 %
Vegetative Störungen ^{b)}	50 %	67 % 41 %
Störungen des peripheren Nerven- systems ^{c)}	4 %	7 % 6 %
Appetitlosigkeit, Magenbeschwerden	4 %	27 % 6 %
Polyurie und Nykturie	19 %	33 % 29 %
Ermüdbarkeit	19 %	33 % 6 %

Anmerkungen: a) = Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Alkoholintoleranz, psychische Reizbarkeit.

b) = Schweißausbrüche, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Darmstörungen.

c) = Parästhesien, Muskelzuckungen.

Tab. XXXIII: Quecksilberkonzentration im Blut und Häufigkeit charakteristischer Symptome (Tremor oder Gedächtnisstörungen oder Erethismus) bei chronischer Hg-Dampfexposition nach Turrian, Grandjean und Turrian (1956)

Gruppen nach Hg-Konzentra- tion im Blut	Zahl der Arbeiter mit Symptomen	ohne Symptome
unter 0,001 mg/100 g Blut	2	23
über 0,001 mg/100 g Blut	8	19

Turrian, Grandjean und Turrian (Tab. XXII) fanden bei 58 Arbeitern, auf Gruppen bezogen, eine gewisse Beziehung zwischen der Höhe der durchschnittlichen Luftquecksilberkonzentration und dem Auftreten von Zeichen einer latenten Quecksilberschädigung. Weniger deutlich war die Korrelation zwischen Blutquecksilbergehalt und klinischen Symptomen, die auch nur für Gruppen, nicht unbedingt für Einzelpersonen bestand (Tab. XXIII). Bennig (1958) fand keine direkte Beziehung zwischen Blutquecksilberkonzentration und klinischen Symptomen.

Tab. XXXIV: Quecksilberkonzentration des Blutes bei chronischer Phenylquecksilberexposition nach Goldwater, Ladd und Jacobs (1964) bzw. Ladd, Goldwater und Jacobs (1964)

Art der Exposition	Zahl der Analysen	Blut mg Hg/100 ml	negativ	Luft mg Hg/ m ³
Phenylmercuribenzoat	38	0,0-0,010	23	0,01-0,50
Phenylmercuribenzoat	8	0,0-0,009	1	0,0 -0,08
Phenylmercuriacetat	23	0,0-0,055	13	0,0 -0,10

Methode: UV-Photometrie nach Jacobs, Goldwater und Gilbert 1961

In keinem der Fälle von chronischer Phenylquecksilberexposition (Tab. XXXIV) wurde Quecksilbervergiftung diagnostiziert. In einigen Fällen bestand eine auffällige Eosinophilie zwischen 4 und 13 %, für die sich keine andere Erklärung fand.

Tab. XXXV: Quecksilberkonzentration im Blut bei Alkylquecksilberexposition

Autor, Art der Exposition	Zahl der Analysen	Blut: mg Hg/100 ml	negativ	Anmerkungen
Goldwater, Ladd und Jacobs (1964) Methoxyaethyl-Hg	18 (9 Person.)	0,0-0,026	9	keine Vergiftung diagnostiziert
Lundgren und Swensson (1949), Fibrosan	1	0,400		Pat. starb am nächsten Tag

Methoden nicht angegeben.

Tab. XXXVI: Quecksilberkonzentration im Blut bei chronischer Quecksilberexposition (gemischt organische und anorganische Verbindungen) nach Goldwater, Ladd und Jacobs (1964)

Zahl der Fälle	Zahl der Blut Analysen	mg Hg/100 ml	Luft negativ mg Hg/ m ³	Anmerkung
35	210	0,0-0,052	11	0,005-5,100 keine Ver-
30	122	0,0-0,040	20	0,020-2,400 giftung

Methode: Nicht angegeben.

Zu erwähnen ist noch, daß Ladd, Goldwater und Jacobs (1964) das "meiste oder gesamte Quecksilber in der Luft in Form von Quecksilberdampf" fanden. Ebenso dürfte bei der Arbeit mit anorganischen Salzen die Hauptgefahr für den Organismus im Einatmen freigesetzten Hg-Dampfes bestehen. Während latente oder manifeste Zeichen besonders von seiten des Nervensystems also wohl hauptsächlich zu Lasten des eingeatmeten metallischen Quecksilbers gehen (s. S. 62 folg.), wird die Beurteilung des im Blut bestimmten Quecksilbers hinsichtlich der klinischen Folgen durch folgende Faktoren erschwert:

1. bestehen sicher Unterschiede in der Empfindlichkeit der Einzelorganismen (s. S. 80);
2. ist es möglich, daß Quecksilber im Blut - und anderen Organen - in unterschiedlicher chemischer Form mit verschiedener lokaler Wirkung vorliegt (s. S. 59);
3. sind die leichtesten Vergiftungssymptome so uncharakteristisch, daß es im Einzelfall sehr schwer ist, Toleranzgrenzen aus dem klinischen Bild abzuleiten (s. S. 63);
4. ändert sich die Blutquecksilberkonzentration unmittelbar nach Exposition sehr schnell (s. S. 45).

bb. Liquor

Tab. XXXVII: Quecksilberkonzentration des Liquors bei chronischer Quecksilberdampfexposition und klinische Symptome (vor Behandlung) nach Tamir, Bornstein, Behar und Chwat (1964)

Exposition (Monate)	4	7	7	8	8	9
Liquor, mg Hg/100 ml	0,068	0,048	0,036	0,060	0,091	0,827
Tremor der Hände	++	++	++	++	+++	+++
Tremor der Zunge	+	+	+	+	++	++
Tremor der Beine			++		++	+++
Tremor des Körpers		+	+			++
Ataxie (Finger-Nasen-, Knie-Fersen-Versuch)					+	+++
Skandierende Sprache		+	+		+++	++
Gesteigerte Reflexe	++	++	++	++	++	++
Schreibstörungen		+				++
Nervosität, Depression	++	+++	+++	++	+	++
Erregung			++		++	
Schlaflosigkeit	++	++	++			
Kopfschmerzen	++	+		+		+
Gedächtnisstörungen			+	+	+	
Gingivitis	+++			+		
Stomatitis	+++					
Zahnabszesse	+++					
Metallgeschmack		+		+	+	
Schwindel, Erbrechen		+		+	++	
Bauchschmerzen			+	+	++	
Durchfall					+++	+
Schwäche	++	++		+	++	++
Appetitlosigkeit		+	+	+	++	
Gewichtsverlust (kg)		5			11	11

Hg-Bestimmungsmethode nicht angegeben.

Zeichen: + = leicht, ++ = mäßig, +++ = schwer.

cc. Placenta. B e n n i n g (1958) berichtete über eine Arbeiterin, die zu Beginn einer chronischen Quecksilberdampfexposition seit drei Monaten schwanger war. Nach Verlassen des Arbeitsplatzes im siebten Monat der Gravidität wurde eine Blutquecksilberkonzentration von 0,0054 mg/100 g festgestellt. Sie gebar vorzeitig einen offenbar normal entwickelten Jungen. Die Hg-Analyse der Placenta (Methode: Kozelka 1947) ergab 0,0155 mg/100 g Gewebe und 0,0058 mg/100 g Placentarflüssigkeit. Kontrollbestimmungen in Placenten anderer Frauen ergaben je einmal 0,0 und 0,010 mg Hg/100 g Gewebe.

B e n n i n g wies ferner auf Berichte über Aborte oder Mangelf Geburten nach Quecksilbervergiftung in der Schwangerschaft aus der älteren Literatur hin. Vergleicht man damit den tierexperimentellen Befund, daß sich nach einmaliger Injektion

von Sublimat zwar wenig Quecksilber im Fetus, aber eine große Menge in der Placenta anreichert (s. S. 48), so wird man bei Vergiftungen während der Gravidität mit Fruchtschädigungen durch Störung des Placentastoffwechsels oder wenigstens mit Frühgeburten rechnen müssen.

dd. Haare und Nägel

Tab. XXXVIII: Quecksilberkonzentration in Haaren und Nägeln von Zahnarzt-helferinnen sowie Personen ohne bekannte Exposition (vgl. S. 21)

Autor	N i x o n u n d S m i t h 1965		S t o c k 1943	
Exposition	Zahnarzt-helferinnen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	
Dauer	Mindestens 2 Jahre	-	-	
Zahl der F.	20	26	24	9
mg Hg/100 g				
Fingernägel	6,876	0,510	0,063	
Zehennägel	0,93			
Kopfhaar	3,225	0,88	0,075	
Achselhaar	0,788			

Methoden: Nixon und Smith: Aktivierungsanalyse nach Smith 1963.
Stock: Stock und Neuenschwander-Lemmer.

ee. Quecksilberdepots und Embolien. Bei der quantitativen Quecksilberbestimmung in praktisch allen Weichteilen des menschlichen Körpers ist mit der Möglichkeit mehr oder weniger großer metallischer Depots zu rechnen, wie sie z.B. durch embolische Verschleppung entstehen. Der intravitale Nachweis gelingt in der Regel nur röntgenologisch. Bei traumatischer Entstehung der Depots finden sich besonders im Granulom oder evtl. in den Lymphbahnen der Umgebung hohe Quecksilberkonzentrationen (Tab. XXXIX); die Notwendigkeit des Nachweises kann sich evtl. nach chirurgischer Ausräumung ergeben.

Tab. XXXIX: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organproben nach subcutaner Injektion von Thermometerquecksilber in den linken Unterarm sowie gleichzeitige Bleikonzentration nach Presser und Florange (1954) (nach dem Tod)

Organprobe	Quecksilber (mg%)	Blei (mg%)
Granulom der Injektionsstelle	1500 (1451) ^{a)}	1,8
Haut, Lymphbahnen oberhalb der Injektionsstelle	707,7 (716,9) ^{a)}	0,35
Muskulatur, Gewebe der linken Achselgegend	0,23	0,21
Niere	0,06	0,03
Leber	Spuren	0,005
Lunge	0,0	0,007
Magen	0,0	0,024
Herz (linker Ventrikel)	0,0	0,056
Herz (rechter Ventrikel)	0,0	0,06
Gallenblase	0,0	0,047
Fixierungsflüssigkeit	0,0	0,011

Methoden: "Spektralanalytische und chemische Untersuchungen" im Institut für gerichtliche Medizin der Universität ~~...~~
a) = Werte der naß-chemischen Analyse.

Fall (Tab. XXXIX): 21j. Mann, s.c. Injektion von 0,6 (?) ml Thermometerquecksilber unterhalb einer entzündlichen Geschwulst in den linken Unterarm. Einige Tage danach bei Inzision der schmerzhaft angeschwellenen Injektionsstelle Entleerung metallischer Quecksilberkügelchen. Zunächst keine weiteren Beschwerden abgesehen von verstärktem Durstgefühl. Vier Monate nach Injektion zunehmende Gelbsucht, deshalb Krankenhauseinweisung. Im Vordergrund der Erscheinungen standen hier Zeichen einer schweren Leberschädigung (spätere anatomische Diagnose: Akute gelbe Leberdystrophie). Zeitweise wurde eine leichte Albuminurie festgestellt; im Urinsediment fanden sich konstant granulierte Zylinder und Leukozyten. Vom proximalen Drittel des linken Unterarms an nach aufwärts, den oberflächlichen Lymphbahnen folgend, bestanden vier bräunliche, höckerige, knotenförmige Hautveränderungen; von dort bis zur Axilla waren derbe Lymphstränge zu tasten.

Weiterhin kam es unter ständiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu Durchfällen und profusem Erbrechen; letzteres trat schließlich nach jeder Nahrungs-, dann auch nach Flüssigkeitsaufnahme auf. Am 17. Tag des Krankenhausaufenthaltes entfernte man operativ die flächigen Infiltrate und

Lymphstränge von der Injektionsstelle bis in die Axilla, in denen röntgenologisch Metallschatten nachgewiesen worden waren. Obwohl nur Reste von Quecksilber in der Achselhöhle und der Gegend des Bicepsbauches zurückblieben, starb der Patient zwei Tage später im Leberkoma.

Die Sektion ergab außer der akuten Leberdystrophie mit allgemeinem Ikterus Lungenödem, Hyperämie des Gehirns mit Zeichen des Hirndruckes, ferner Schleimhautblutungen in Magen und Duodenum. Der histologische Nierenbefund war sehr gering.

Als Ursache für den bei einer Gewebsinfiltration mit metallischem Quecksilber ungewöhnlich schweren und überhaupt für eine Quecksilbervergiftung nicht gerade typischen Verlauf dieses Falles vermuteten P r e s s e r und F l o r a n g e die Verunreinigung des Thermometerquecksilbers mit Blei, die bei gewöhnlichen Thermometern stets mehr oder weniger vorhanden sein soll.

Auch in anderen Fällen mit ungewöhnlich hohen Quecksilberwerten in irgendwelchen Organen sollte man die Anwesenheit metallischer Quecksilberdepots im Bereich der Gewebsentnahme immer ausschließen. Fälle von Quecksilberembolie nach Entnahme von Blutproben gaben zum Beispiel B u x t o n, H e w i t t, G a d s d e n und B r a d h a m (1965) an:

- Fall 1: Herzkatheterung mit Blutentnahme, dreizehn Tage später operativer Verschuß eines Ductus Botalli und Ventrikelseptumdefekts mit erneuter Blutentnahme. Am ersten postoperativen Tag röntgenologischer Nachweis von Metallkügelchen in Lungenarterien, Leber- und anderen Baucharterien.
- Fall 2: Herzkatheterung mit Blutentnahme aus allen Herzabschnitten. Danach Metallkügelchen in Brust, Armen, Lungen, Leber, Niere, Milz und Schädel nachweisbar.
- Fall 3: Traumatische arteriovenöse Fistel der linken Oberschenkelgefäße. Blutentnahme aus der linken Oberschenkelvene. Zahn Tage später operative Beseitigung der Fistel. Anschließende Röntgenaufnahme zeigten umfangreiche Quecksilberablagerungen in Mesenterial- und Lungenarterien und rechter Herzkammer.
- Fall 4: Herzkatheterung mit Blutentnahme bei Ventrikelseptumdefekt. Danach röntgenologischer Nachweis multipler Quecksilberkügelchen in beiden Lungen.

Fall 5: Vorhofseptumdefekt, Blutentnahme aus oberer Hohlvene, rechtem Herzen, A. pulmonalis und Aa. brachiales. Nach 3 Jahren Nachweis von Quecksilberteilen in den Lungen, nach 6 Jahren Hirnabszeß unbekannter Ursache.

Gelegentlich werden bei Quecksilberembolien Symptome beobachtet, die teilweise an chronische Quecksilbervergiftungen erinnern, wie z.B. im zweiten hier zitierten Fall: Zunächst kam es zu vorübergehender Blutdrucksteigerung, Schwindel, Brustschmerzen, Parästhesien und Empfindlichkeit beider Beine. Nach einem Monat konnte der Patient nicht mehr aufstehen und klagte über Kopfschmerz, Parästhesien und Schwäche. 3 Wochen später war er steif und appetitlos, Schwindel und blutige Durchfälle traten hinzu. Im Urin schied er Quecksilber aus. Während der nächsten 3 Monate verstärkten sich Schwäche, Lethargie, Durchfall und Gewichtsverlust, dazu kamen zahlreiche Konvulsionen und eine partielle rechtsseitige Hemiplegie, dann Fieber, rechtsseitige Facialisparalyse, Spastizität, positiver Babinsky und Fußklonus, während röntgenologisch eine Zunahme der intrakranialen Metallablagerungen festgestellt wurde. Trotz aller therapeutischen Versuche starb der Patient 6 Monate nach der Embolie in Koma und hohem Fieber.

Quecksilberembolie wurde auch in einem von J o h n s o n und K o u m i d e s (1966) angegebenen Fall festgestellt. Ein Laborgehilfe hatte sich 1 oder 2 ml Quecksilber in den linken Unterarm injiziert. Es entwickelte sich eine linksseitige Medianusparese mit trophischen Störungen. Nach einem chirurgischen Eingriff zur Entfernung traten Fieber und Muskelspasmen auf. Das Röntgenbild zeigte Metallembolien beider Lungen. Der Patient wurde urämisch und starb am 31. Tag. Am Leichnam konnte man röntgenologisch Metallkügelchen im linken Unterarm, in den Lungen und ein wenig im ganzen Körper mit Ausnahme des Gehirns nachweisen.

Auch die Aspiration metallischen Quecksilbers kann zu nachweisbaren Ablagerungen in der Lunge führen wie in einem Fall von S c h u l z e (1958). Nach Abklingen einer akuten Lungenentzündung wurde dieser Patient symptomfrei. Das Röntgenbild zeigte während der nächsten 5 Jahre keine Veränderungen hinsichtlich der Metallablagerung.

Bei der Beurteilung von Symptomen wie Kopfschmerzen, Paresen und Parästhesien, Schwindel, Durchfällen, Schock etc. bei Quecksilberembolien wird man mit der Diagnose "Quecksilbervergiftung" sehr vorsichtig sein müssen, da sie ja auch auf die Embolie als solche zurückgehen können.

b. Quecksilberverteilung in der Leiche nach verschiedener Exposition, Überlebenszeit und Therapie (s. auch Tab. XXXIX)

aa. Hg-Dampf, metallisches Quecksilber. S t o c k (1943) applizierte bei Patienten, die im Sterben lagen, graue Salbe mit einem Gehalt von 30 % metallischen Quecksilbers in die Nase und bestimmte post mortem die Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen (Tab. XL).

Fall 1: 62j. Patientin, 5 Wochen ohne Quecksilbermedikation. Salbe wurde 21 und 24 Stunden vor dem Tod eingebracht (Tab. XL).

Fall 2: 35j. Patientin, 3 Monate ohne Quecksilbermedikation. Applikation der Salbe 14, 12, 10, 6 und 4 Stunden vor dem Tod (Tab. XL).

Wenn man auch die absoluten Werte in den Fällen 1 und 2 nicht unbedingt vergleichen kann, da die Menge des aufgenommenen Quecksilbers nicht festgestellt wurde, so scheinen sie doch zu bestätigen, daß

1. der Quecksilbergehalt der einzelnen Organe nach Exposition ziemlich schnell abnimmt, wobei allerdings Niere, Leber, vielleicht auch Schilddrüse und Teile des Gehirns ihr Quecksilber langsamer abgeben;
2. die Lunge in den ersten Stunden nach Inhalation (denn dieser Aufnahmeweg dürfte wohl hier entscheidend gewesen sein) eine gewisse Speicherungsfunktion hat. Allerdings wird man auch den Blutgehalt der Lunge und die Kreislaufverhältnisse vor dem Tod bedenken müssen, die einen Abtransport aus diesem Organ erschweren mögen.

Tab. XL: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach Applikation grauer Salbe in die Nase nach S t o c k (1943)

Organ, mg Hg/100 g Frischsubstanz	Fall 1	Fall 2
Niere	0,216	0,402
Hypophyse	0,022	0,137
Riechlappen	0,003	0,051
Hirnbasis	0,003	0,006
Hirnrinde	-	0,006

Fortsetzung Tab. XL

Organ, mg Hg/100 g Frischsubstanz	Fall 1	Fall 2
Medulla oblongata	0,002	0,027
Lunge	0,346	0,205
Leber	0,054	0,083
Milz	0,006	0,023
Schilddrüse	0,053	0,081
Muskel	0,004	0,044
Blut	0,243	0,026

Methode: Stock und Neuenchwander-Lemmer.

Tab. XLI: Klinische Symptome und Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach tödlich verlaufener akuter Quecksilberdampfvergiftung nach Matthes, Kirschner, Yow und Brennan (1958, Fall 3, 4) sowie nach Lorenz (1957, Fall 5, 6)

	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Alter (Monate)	30	4	3	6
Dauer der Expos.	über 15 Stunden		6 bis 8 Stunden	
Überlebenszeit ^{a)}	51 Std.	Über 4 T.	6 Tage	6 Tage
Therapie ^{b)}	Antibiotika, Sauerstoff Infusionen		Chloramphenicol, Sauerstoff Cortison, Herz-, Kreislaufm.	
Lethargie	+	+		
Tachypnoe	+	+	+	+
Unruhe	+	+		
Durchfall		+		
Husten		+		
Fieber	+	+	+	+
Pneumothorax	+	+	+	+
Zyanose	+	+	bläugrau	
Hepatomegalie		+		
Leukozytose		bis 25000	15000 bis 25000	
Anämie		+	+	+
Liquor (Zellen)	21			
mg Hg/100 g (Frischsubstanz?)				
Niere	7,91	6,00		0,251 2
Leber	0,89	0,94	0,080	0,005 4
Lunge	0,63	0,93		0,000 7
Herz		1,21		
Darmwand				0,004 3

Bestimmungsmethoden nicht angegeben, in Fall 5 und 6 durchgeführt im Bezirkshygieninstitut Dresden.

Anmerkungen: a) Überlebenszeit seit Beendigung der Exposition gerechnet.

b) Therapie in Fall 4 BAL am 4. Tag, in Fall 5 und 6 Dithioglycerin, ein dem BAL entsprechendes Präparat, von Anfang an.

Zeichen: + = angegeben.

Pathologisch-anatomischer Befund in Fall 3 - 6 (Tab. XLI):

Fall 3: Beidseitiger Pneumothorax, Mediastinal- und Brustwandemphysem, hyaline Membranen, erosive Bronchitis und Bronchiolitis. Leichte trübe Schwellung der proximalen Tubuli, etwas Eiweiß in den Tubuli, vielfach unregelmäßige Schwellung der Basalmembran und Bowmanschen Kapsel der Glomeruli. Zentrilobuläre Leberzellverfettung. Alle anderen Eingeweide ohne pathologischen Befund.

Fall 4: Petechiale Blutungen in der Lunge, interstitielles und subpleurales Emphysem, leichte fleckweise Hepatisation in den abhängigen Partien aller Lungenlappen. Erosive Tracheitis und Bronchitis. Hyaline Membranen. Mäßige Infiltration des ganzen Lungeninterstitiums mit mononukleären Zellen.

Im Gegensatz zu Fall 3 Regenerationszeichen im Bronchialepithel, stärkere entzündliche Infiltration, sehr ausgeprägte hyaline Membranen. Ferner leichte trübe Schwellung der proximalen Nierentubuli, Schwellung der Bowmanschen Kapsel und weniger der Basalmembran der Glomeruli. In der Leber beträchtliche Schwellung aller Zellen, keine fettige oder sonstige Degeneration. Keine sonstigen Eingeweide betroffen.

Fall 5

und 6: Bronchitis, Lungenödem, vikariierendes und interstitielles Emphysem, Verfettung der Alveolarepithelien. Pleuraekchymosen. In einem Fall herdförmige Zellinfiltrate in der Niere. Leber bei beiden trüb geschwollen, Gehirn ödematös.

Der geringfügige anatomische und erst recht klinische Befund von seiten der Nieren entsprach in keiner Weise der Tatsache, daß die relativ höchsten Konzentrationen an Quecksilber in Fall 3, 4 und 6 (Tab XLI) nach dem Tod in diesem Organ gefun-

den wurden. Vielmehr herrschte in allen Fällen das Bild einer schwersten Lungenaffektion vor. Auch eine Schädigung des Magendarmtrakts fehlte bei allen betroffenen Kindern. Im Gegensatz zu den Fällen 5 und 6 überlebten drei weitere Säuglinge die gleiche Exposition - teils ohne auffällige Symptome; eine Krankenschwester klagte nur vorübergehend über Hustenreiz und Schmerzen beim Atmen. Auch die Mutter der Fälle 3 und 4 überlebte trotz anfangs heftiger Reizung der Atemwege die Vergiftung, während ein 20 Monate altes Schwesterchen schon nach 21 Stunden starb.

Tab. XLII: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach chronischer Quecksilberdampfvergiftung nach B r i g a t t i (1949)

	Fall 7	Fall 8	Fall 9
Alter (J.), Geschl.	57, W.	50, M	26, W.
Dauer der Exposit.	19 Jahre	7 Jahre	8 Monate
Überlebenszeit ^{a)}	6 Monate	12 Monate	?
Todesursache (klin. Diagnose)	Hirnblutung, Enzephalomal.	Asthma bron- chiale, akute Herzinsuffiz.	Pelviperitonitis genitalen Ursprungs Septicopyämie
mg Hg/100 g Frischsubstanz			
Gehirn (gesamt)	0,910		
Gehirn, graue Subst.		0,730	0,000
Gehirn, weiße Subst.		0,600	0,092
Leber	2,820		0,875
Milz	0,150	0,060	
Niere	2,110		2,600
Herz			0,233

Zu Tab. XLII: Bestimmungsmethode: Stock/ Storlazzi und Elkins.
Anmerkung: a) Überlebenszeit seit Beendigung der Exposition gerechnet.

Auffällig an den Fällen von B r i g a t t i (Tab. XLII) sind die verhältnismäßig hohen Konzentrationen im Gehirn (Fall 7, 8). Interessant wäre eine lokale Bestimmung z.B. im Kleinhirn gewesen. Die Fälle 7 bis 9 lassen daran denken, daß eine merkliche Anreicherung des Quecksilbers im Gehirn mit der Dauer der Exposition zusammenhängen mag. In den akuten Vergiftungsfällen (3 bis 6, Tab. XLI) wurde zwar die Konzentration in Gehirnteilen nicht bestimmt, die geringen neurologischen Symptome und anatomischen Veränderungen machen aber auch wohl eine bedeutende Quecksilberanreicherung im Nervensystem unwahrschein-

lich. Der relativ hohe Quecksilbergehalt des Lebergewebes in Fall 7, Tab. XLIII, könnte wieder für eine Störung der normalen Quecksilberausscheidung sprechen.

Tab. XLIII: Fälle von chronischer Quecksilberdampfvergiftung mit negativem Quecksilberbefund in den Eingeweiden nach B i a g i und M a r t i n i (1963)

	Fall 10	Fall 11	Fall 12	Fall 13	Fall 14
Alter (J.)	59	55	47	63	54
Geschlecht	M.	M.	W.	M.	W.
Dauer der Exposition (J.)	15 ^{a)}	20	17	44 ^{b)}	?
Überlebenszeit ^{c)}	7 Mo.	6 Mo.	1 Mo.	9 Mo.	sehr kurz
Todesursache	ak. Coro-narinsuff.	Prosta-ta-Ca	Mamma-Ca	Nephroskl. Kreislauf	Hirnblutung
Hg (Eingew.)	neg.	"prakt. neg."	"prakt. neg."	neg.	neg.

Bestimmungsmethode: Nicht angegeben.

- Anmerkungen: a) Zuletzt 2 Monate, vorher Arbeitsunterbrechung mehr als 2 Monate.
 b) Nach dem 40. Lebensjahr wiederholt längere Unterbrechung der Arbeit.
 c) Überlebenszeit seit Beendigung der Exposition gerechnet.

B i a g i und M a r t i n i (Tab. XLIII) berichteten über einige Fälle von chronischer Quecksilberdampfvergiftung, bei denen nach dem Tod trotz des regelmäßigen Befundes besonders von Leberschädigungen kein oder "praktisch kein" Quecksilber in den Eingeweiden gefunden wurde (s. S. 65). Da die Diagnose der chronischen Quecksilbervergiftung klinisch in diesen Fällen (10 bis 14) als gesichert angesehen werden muß, bieten sich für den negativen Quecksilbernachweis z.B. folgende Erklärungen an:

1. Unzureichende Nachweismethode, ungeeignete Entnahmestelle für die Proben (z.B. Nierenmark statt -rinde) oder sonstiger methodischer Fehler?
2. Großzügige Definition des Begriffes "negativ"?

3. Häufige Arbeitsunterbrechung der Patienten in den letzten Jahren mit weitgehender Ausscheidung vorhandenen Quecksilbers?
4. Geringere Exposition in den letzten Jahren aus anderen Gründen? Viele Folgen einer chronischen Quecksilbervergiftung, wie z.B. arteriosklerotische Veränderungen, werden natürlich auch nach beendigter Exposition bestehen bleiben und auch dann, wenn längst kein Quecksilber mehr im Körper ist.

bb. Sublimat

Tab. XLIV: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach tödlicher Sublimatvergiftung nach S o l l m a n n und S c h r e i b e r (1936, Fall 1 - 3) sowie nach T h o m a s (1953, Fall 4)

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Alter (Jahre)	41	49	28	34
Geschlecht	M.	M.	M.	W.
Dosis Sublimat (g)	2,5	5,5	1 oder mehr	2
Aufnahmeweg	per os	per os	per os	per vaginam
Überlebenszeit	6 Tage	9 Tage	8 Tage	17 Tage
Erbrechen innerhalb	20 Min.	60 Min.	20 Min.	
Magenspülung				
innerhalb	30 Min.	75 Min.	30 Min.	
sonstige Therapie	Darmspülung und Kochsalzinjektionen			
mg Hg/100 g Frischsubstanz				
Niere	3,50	3,32	2,38	0,22
Leber	2,50	2,58	1,04	0,35
Colon	0,51	0,283	0,30	
Ileum	0,41	0,21	0,20	
Duodenum	0,22	0,54	0,06	
Blut (mg/100 ml)	0,10	0,12	0,015	
Darminhalt				0,04
Stuhl am letzten Tag		0,23		
Galle (mg/100 ml)		1,22	0,10	
Methoden	Schreiber, Sollmann und Booth 1928			Stock

Fall 1, Tab. XLIV: Spärlicher blutiger Urin am ersten Tag, dann Anurie. Blutige Durchfälle. Coma uraemicum am 6. Tag.

Fall 2, Tab. XLIV: Vollständige Anurie von der 6. Stunde bis zum 5. Tag, dann bis zum Tod Oligurie. Gesamtausscheidung an Quecksilber im Erbrochenen (Proben) 160,5 mg; Magenspülflüssigkeit 28,5 mg; Stuhl (spontan und durch Einlauf) 23,5 mg; Darmspülung 1,4 mg; Urin 9,7 mg.

Fall 3, Tab. XLIV: Hämaturie innerhalb einer Stunde, Oligurie (350 ml am 2., 70 ml am 4. Tag).

Fall 4, Tab. XLIV: Mord durch Ehemann, "Scheidenspülung" mit Sublimatlösung nach mehreren schweren Vergiftungsversuchen (Arsen, Schlafmittel, Nikotin, Mophin, Chloroformierung u.a.) in der Vorgeschichte. Wahrscheinlich herabgesetzter Allgemeinzustand, weshalb die Resorption einer geringen Sublimatmenge genügt haben dürfte, um den Tod herbeizuführen. An den Wänden des Spülgerätes wurde die Gesamtmenge von 2,5 mg Sublimat nachgewiesen. Symptome: Während der ersten 8 Tage Anurie, dann starke Albuminurie, Hämaturie und Zylindrurie. Zunehmende Azotämie. Anämie und Leukozytose. Nach 5 Tagen ulzeröse Stomatitis, Hypersalivation. Temperatur subfebril. Erbrechen hörte nach 8 Tagen auf, dagegen blutige Durchfälle bis zum Tod. Apathisch, aber bis zuletzt bei Bewußtsein.

Fall 5, Tab. XLV: Die hohe Quecksilberkonzentration in Niere, Leber, Milz und besonders auch Colon dürfte mit der kurzen Überlebenszeit zusammenhängen. Wenigstens im Tierversuch herrscht nach Aufnahme anorganischen Quecksilbers in den ersten Tagen die Ausscheidung durch den Stuhl vor (s. S. 50); beim Menschen ist der Hauptort der Ausscheidung durch den Darm wahrscheinlich im Colon zu sehen (s. S. 49). Dafür spricht auch der in Fall 1 - 3 (Tab. XLIV), 5 und 6 (Tab. XLV) durchwegs höhere Quecksilbergehalt des Dickdarms im Vergleich zu anderen Darmabschnitten.

Tab. XLV: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen in Fällen von tödlicher Sublimatvergiftung nach Lomholt (in Sollmann und Schreiber 1936, Fall 5, 6), Butt und Simonsen (1950, Fall 7) sowie Matusiak, Gefola, dal Cortivo und Umberger (1964, Fall 8)

	Fall 5	Fall 6	Fall 7	Fall 8
Alter(J.), Geschl.	50, M. ^{a)}	18, W.	32, W.	
Aufnahmeweg	per os ^{a)}	per os		i.m. Inj.
Überlebenszeit	3 Tage	6 Tage		
Therapie			BAL	
mg Hg/100 g Frischsubstanz				
Niere	7,0	1,60	0,100	2,500
Leber	3,21	0,32	0,0	1,500
Milz	1,0	0,43		
Colon	4,98 (?)	0,86		
Intest.	0,85	0,37		
Herz	0,30	0,24		
Skelettmuskel				3,000
Lunge	0,57	0,03		
Gehirn	0,17	0,10		
Methode	Nicht angegeben		Simonsen	Eigene M.

Anmerkung: a) Diese Angaben zitiert nach Kurland, Faro und Siedler (1960)

Fall 7, Tab. XLV: Hier kam es zur Urämie. Histologisch bestand nach dem Tod das typische Bild der Sublimatnephrose. Die niedrigen Hg-Werte wurden auf die BAL-Therapie zurückgeführt. Die Überlebenszeit ist leider nicht angegeben.

Fall 8, Tab. XLV: Selbstmord durch Injektion einer Sublimatlösung in den Oberschenkel. Bemerkenswert ist die hohe Konzentration im Muskel (aus dem Injektionsbereich?).

Lambusta und Guardabasso (1961) gaben zwei Fälle an, in denen Sublimat zur Abtreibung verwendet wurde. Die Überlebenszeit betrug 9 bzw. 3 Tage. Durch eine histochemische Methode ließen sich in Gewebsschnitten von Uterus und Vagina zahlreiche Metallkörnchen nachweisen, weniger in der Niere, sehr wenige in der Leber. Offenbar wird also nicht die gesamte Sublimatmenge aus dem Genitalbereich sofort in den Kreislauf resor-

biert, sondern erst im Laufe von Tagen. Vielleicht könnte man durch eine geeignete Lokalbehandlung in solchen Fällen die Resorption stark einschränken.

cc. Mercurioxycyanid. M o n t a l d o (1964) berichtete über zwei Fälle von tödlicher Vergiftung durch Mercurioxycyanid. Ein 25jähriger und ein 40jähriger Patient erhielten versehentlich je 0,5 g Mercurioxycyanid in Pulverform.

Verlauf: Etwa 1/2 Stunde nach Einnahme Brennen der Mundschleimhaut, starker Speichelfluß, dann Bauchschmerzen und Durchfall. Am nächsten Tag ulcerös-nekrotisierende Stomatitis mit schwärzlichen Zahnfleischsäumen, Entzündung der Parotis und Glandula submandibularis. Nach vorübergehender Polyurie Oligurie bis zur Isostenurie, Albuminurie, Zylindrurie, Hämaturie und Azotämie. Blutige Durchfälle und Hämatemesis. Der Allgemeinzustand der Patienten verschlechterte sich ständig. Nach völligem Nierenversagen trat schließlich 7 bzw. 10 Tage nach dem Unfall der Tod ein.

Sektionsbefund: Ulcerös-hämorrhagische Enterocolitis, Glomerulonephrose mit Verkalkung, trübe Schwellung und Verfettung von Leberepithelien und Myokard, Lungenstauung und -ödem, degenerative Veränderungen an den Nebennieren, Sialadenitis.

Quecksilbernachweis: Chemisch in den Nieren (keine Angaben der Werte), histochemisch in Nieren und Leber. Die anatomischen Veränderungen wurden auf Quecksilberablagerungen vermutlich in Nieren, Leber, Colonwand, Lungen, Speicheldrüsen etc. zurückgeführt.

dd. Verschiedene Salben

Tab. XLVI: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach Verwendung quecksilberhaltiger Salben nach L o m h o l t (in S o l l m a n n und S c h r e i b e r 1936, Fall 1, 2), B u t t und S i m o n s e n (1950, Fall 3, 4)

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Alter(J.),Geschl.			3, M.	72, W.
Exposition	Quecksilber- benzoat	"Einrei- bung"	"Hg-Salbe"	ammoniakal. Quecksilber
Überlebenszeit	37 Tage	77 Tage		
mg Hg/100 g Frischsubstanz				
Niere	6,31	3,39	0,160	0,335
Leber	1,20	2,45	0,186	0,0
Milz	0,6	0,15		
Colon	0,46	0,20		
Ileum	0,64	0,21		
Herz	0,37	0,30		
Skelettmuskel	0,25			
Lunge	0,1	0,1		
Gehirn	0,15			
Methode	Nicht angegeben		Simonsen	

Fall 3, Tab. XLVI: Akute "Quecksilbernephritis"; in Leber und Nieren wurde auch Blei nachgewiesen. Die Quecksilbersalbe war auf eine ulcerierte Hautstelle aufgetragen worden. Histologisch typisches Bild einer (akuten?) Glomerulonephritis. Kreatinin post mortem 3,5 mg%.

Fall 4, Tab. XLVI: Hypertonisches Herzleiden. In der Anamnese "Verwendung ammoniakalischen Quecksilbers". Kreatinin p.m. 3,9 mg%.

ee. Alkylquecksilber

Tab. XLVII: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen und klinische Symptome nach dermatologischer Verwendung von Methyl-Hg-Thioacetamid (in Tinkturen) nach Okinaka, Yoshikawa, Mozaï, Mizuno, Terao, Watanabe, Ogihara, Hirai, Yoshino, Inose, Anzai und Tsuda (1964) sowie nach Tsuda, Anzai und Sakai (1963, Fall 2)

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
Alter (Jahre), Geschl.	31, M.	35, M.	17, M.
Dauer der Verwendung	40 Tage	14 Tage	5,5 Monate
Überlebenszeit	13 Tage	1 Monat	(überlebte)
Therapie	Corticoide, ACTH, Antibiotika		BAL, EDTA, ATP, Vit.
Apathie	+	+	+
Gesichtsfeldeinengung	?	+	+++
Nystagmus	+	•	•
Hörstörungen	•	+	+
Artikulationsstörungen	•	+	++
Bradyalgie	+	+	+
Dysdiadochokinese	+	+	•
Inkoordination	+	+	+
Schluckstörungen	+	•	•
Gangstörungen	+++	+++	++
Tremor	•	•	+
Reflexsteigerung	+++	+	+
Pathologische Reflexe	+	+	•
Muskelatrophie	•	•	+
Taubheitsgefühl	+	+	+
Albuminurie	+	+	•
Schwitzen	+++	•	•
Hypersalivation	•	•	•
mg Hg/100 g formolfixiertes Gewebe			
Niere		5,14	
Leber	8,8-13,5	2,08	
Kleinhirnrinde	1,5-6,6	4,82	
Kleinhirnmark	1,3-4,1	1,10	
Großhirnrinde	1,8-7,9	2,21	
Großhirnmark	1,5-5,8	1,97	

Dithizonmethode, Feuchtveraschung des in 10%iger Formollösung fixierten Gewebes. In Fall 1 wurden 8 Proben aus jedem Gewebe untersucht.

Fall 1, Tab. XLVII: Vorher in ausgezeichnetem Allgemeinzustand, kein früherer Quecksilberkontakt bekannt. Als erste Symptome Taubheitsgefühl an Händen und Füßen, leichtes Stottern, Fasciculation um den Mund. Dann zunehmende Bradyalgie und Gangstörungen bis zur Arbeitsunfähigkeit innerhalb von 7 Tagen.

Fall 2, Tab. XLVII: Taubheitsgefühl an Handrücken und um den Mund, Seh- und Hörstörungen, konzentrische Gesichtsfeldeinengung. Dann progressive Dysarthrie und Aphasie, vollständige Lähmung aller Extremitäten.

Sektionsbefund: Makroskopisch in beiden Fällen keine Abweichungen von der Norm außer einer leichten bis mäßigen Stauung beider Lungen. Histologisch in Fall 1 diffuse Veränderungen an Nervenzellen (Schwund und Degeneration) in der Rinde der Großhirnhemisphären und im Hirnstamm, besonders in Occipitallappen und Basalganglien. In der Großhirnrinde hauptsächlich 2. und 3. Schicht betroffen, Mark praktisch unverändert. In der Kleinhirnrinde Verminderung der Nervenzellen in der inneren Körnerschicht, vereinzelt Schwund der Purkinjeschen Zellen. Im Rückenmark generalisierte Degeneration der Nervenzellen, besonders im Vorderhorn, aber nicht so ausgeprägt wie im Gehirn. Die Leber zeigte nur leichte fettige Degeneration, die Nierengefäße geringe Mediaverdickung.

In Fall 2 waren die Veränderungen im Gehirn noch deutlicher, besonders die Degeneration der Occipitalrinde um die Fissura calcarina und der oberen Schläfenwindung mit Heschlischer Querwindung.

Fall 3, Tab. XLVII: Erste Symptome waren Taubheitsgefühl an einem Finger und beiden unteren Extremitäten, dann Gesicht und Abdomen; Anorexie und extreme Müdigkeit; Ruhetremor an der oberen Körperhälfte, Verminderung des Geschmackssinns, Artikulationsstörungen, Muskelatrophie. Nach 3 1/2 Monaten herrschten Taubheitsgefühl, Hör- und Sprachstörungen, Ataxie und Muskelatrophie vor. Der physikalische Befund war in allen 3 Fällen unauffällig.

Die Quecksilberkonzentration im Blut betrug in Fall 3 etwa 5 Monate nach der Exposition 0,180 mg/100 ml, in den Haaren nach 6 Monaten etwa 18 mg/100 g !

Da aus Tierversuchen bekannt ist, daß Alkylquecksilber nach chronischer Exposition sehr langsam ausgeschieden wird und sich im Gehirn wahrscheinlich sogar noch anreichert (s. S. 36, 40), dürften gewisse Korrelationen nicht nur zwischen dem klinischen und pathologisch-anatomischen Bild der Alkylquecksilbervergiftung,

sondern auch zur lokalen Konzentration in bestimmten Abschnitten des Zentralnervensystems nachzuweisen sein. Daher erscheint es als nützlich, Proben für die chemische Analyse ganz gezielt zu entnehmen und sich nicht auf die Angabe "Quecksilberkonzentration im Gehirn" zu beschränken. Auffällig ist auch der hohe Quecksilbergehalt der Haare in Fall 3. Daß die Quecksilberkonzentration in der Niere in Fall 2 (Tab. XLVII) noch höher war als im Gehirn, deutet nur erneut auf die unterschiedliche Empfindlichkeit einzelner Organe hin (s. S. 58).

Fall 4, Tab. XLVIII: Hier bestand kurz vor Beginn der Erkrankung eine größere Exposition. Histologisch wurden Nierentubulusnekrosen festgestellt.

Fall 5, Tab. XLVIII: Bei diesem Patienten wurde zuerst eine Enzephalitis vermutet. Vor seinem Tod fiel extreme motorische Unruhe auf.

Fall 6, Tab. XLVIII: Der Patient arbeitete 5 Jahre lang unter sehr geringen Sicherheitsvorkehrungen. Auffällig ist die gut zu einer chronischen Alkylquecksilbervergiftung passende gleichmäßige Verteilung des Quecksilbers auf alle untersuchten Körperteile (vgl. S. 36). Eine Ausnahme macht hier nur die Leber. Möglicherweise spielt diese bei der Entgiftung des Alkylquecksilbers eine besondere Rolle.

Hinsichtlich der Quecksilberkonzentrationen im Nervensystem sind diese Fälle (4-6, Tab. XLVIII) wegen der ungenauen Angaben schlecht mit den vorhergehenden zu vergleichen.

Tab. XLVIII: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach Vergiftung mit Methylquecksilber (Fall 4 nach H ö ö k, L u n d g r e n und S w e n s s o n 1954; Fall 5 nach A h l m a r k 1948) bzw. Fibrosan (Fall 6 nach L u n d g r e n und S w e n s s o n 1949)

	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Alter (Jahre), Geschlecht	41, M.	23, M.	57, M.
Dauer der Exposition		1 Monat	5 Jahre
Überlebenszeit	6 Wochen	3 Wochen	4 Wochen
Therapie	BAL		

Fortsetzung Tab. XLVIII

	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Apathie	+	+	+
Gesichtsfeldeinengung			+
Doppelbilder		+	
Erblindung			+
Hörstörungen			+
Artikulationsstörungen	++	++	++
Inkoordination			++
Gangstörungen	+++	++	+
Taubheitsgefühl	+	+	+
Albuminurie	+		
Hypersalivation	++		
Stauungspapille	+		
mg Hg/100 g Gewebe			
Niere	2,7	3,04	0,304
Leber	3,9	1,96	1,410
Lunge	0,8	0,39	0,212
Milz			0,450
Darm		0,13	0,226
Dickdarm	0,8		
Dünndarm	0,4		
Herz	0,3		
Muskel	0,2		
Pankreas	0,3		
Hoden	1,1		
Gehirn	1,2	0,45-0,51	
Rückenmark	0,4		0,390
Stirnhirn (Rinde)			0,410
Corpus Callosum			0,490
Basalganglien			0,970
Pons			0,340
Kleinhirn			0,510
Nervus medianus			etwa 0,4

Methoden nicht angegeben.

Tab. XLIX: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen von Patienten, die an Minamata-Krankheit starben, nach Kurland, Faro und Siedler (1960)

Fall	Verlauf (Tage)	Quecksilberkonzentration in mg/100 g ^{a)}		
		Leber	Niere	Gehirn
A	19 nach Rückfall	7,1	14,4	1,0
B	26	3,8	4,8	1,5
C	48	3,5	9,9	0,8
D	53	4,0	4,1	0,9
E	60	4,2	10,6	2,1
F	86			1,0
G	90	3,6	2,9	0,5
H	553	2,6	3,7	0,5
I	856	0,6	1,3	0,1

Methode nicht angegeben.

Anmerkung: a) Nicht angegeben, ob Feucht- oder Trockensubstanz.

ff. Gemischte Exposition

Tab. L: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen in einem Fall von gemischter Exposition (Dämpfe von metallischem Quecksilber und Diäthylquecksilberstaub) nach Aschbel und Tretjakowa (1958)

Alter (Jahre), Geschlecht	39, M.		
Dauer der Exposition	4 1/2 Monate		
Überlebenszeit	51 Tage		
Therapie	Unithiol, Antibiotika, Vit. B ₁ , C		
Organ	Gewicht in g	mg Hg/ Gesamtorgan	mg Hg/100 g Frischsubstanz
Lunge	1500	4,050	0,270
Gehirn	1400	39,480	2,820
Rückenmark	30	0,015	0,050
N. ischiadicus			0,800
Leber	1580	54,340	3,575
Gallenblase	40	1,074	2,685
Nieren	340	11,424	3,360
Harnblase	140	0,280	0,200
Magen	200	0,500	0,250
Dünndarm			0,106
Dickdarm			0,880
Herz	300	0,960	0,320

Fortsetzung Tab. I

Organ	Gewicht in g	mg Hg/ Gesamtorgan	mg Hg/100 g Frischsubstanz
Knochenmark			0,800
Milz	100	0,520	0,520
Lymphknoten	4	0,016	0,400
Blut			0,980
Linke Nebenniere	15	0,156	1,040
Schilddrüse	50	0,240	0,480
Pankreas	80	0,152	0,190
Haut			0,080
Muskeln			0,080
Hoden	25	Spuren	Spuren
Prostata	18	Spuren	Spuren
Knochen		Spuren	Spuren
Dünndarminhalt			0,810
Dickdarminhalt			4,808

Zu Tab. I: Bestimmungsmethode: N.A. Pawlowskaja (1956).

In der Anamnese dieses Patienten fällt ein mehrjähriger Alkoholabusus auf. Als Frühsymptome der Vergiftung traten auf: Allgemeines Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Verringerung des Appetits, Schwäche in den Beinen. Ständige Verschlimmerung trotz Beendigung der Exposition. Bei Klinikeinlieferung - 51 Tage vor dem Tod - "Symptome einer schweren toxischen Affektion des Gehirns, Herzens, der Nieren und Leber". Die Therapie konnte den Verlauf nicht beeinflussen. 3 Wochen vor dem Tod Bulbärparalyse mit schweren Schluckstörungen.

Sektionsbefund: Toxische Encephalitis, allgemeine Kachexie, dystrophische Veränderungen des Myokards, der Leber, Nieren. Beidseitige Herdpneumonie. Quecksilberausscheidung im Kot vgl. S. 52

Bemerkenswert ist in diesem Fall die hohe Quecksilberkonzentration in Gehirn, Leber, Nieren und auch der Nebennieren noch über 7 Wochen nach Beendigung der Exposition. Die Errechnung des Gesamtorgangehaltes aus Organgewicht und Quecksilberkonzentration in den Proben erscheint als nicht sehr sinnvoll, da ja kaum in allen Organen mit einer gleichmäßigen Verteilung zu rechnen ist.

gg. Organische Diuretika. A i k a w a und F i t z (1956) injizierten Patienten, die im Sterben lagen und bei denen man keine Kontraindikation gegen diese Maßnahme vermutete, radioaktiv mar-

kiertes Mercaptomerin (Thiomerin). Nach dem Tod maßen sie in verschiedenen Organen die Radioaktivität, um daraus die Quecksilberkonzentration abzuleiten:

Tab. LI: Quecksilberkonzentrationen nach Injektion Hg^{203} -markierten Mercaptomerins bei sterbenden Patienten (nach A i - k a w a und F i t z 1956)

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5
Dosis (mg Hg)	80	40	40	80	80
Injektionsweg	s.c.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
Zeit bis Tod	1 1/4 Std.	10 Std.	24 Std.	36 Std.	36 Std.
Grundleiden	Coronar-sklerose	Meningokokkensepsis	Coronar-skl., Anurie	Herzinfarkt	Ak. Lymphadenose
Nierenschaden	Nephrosklerose	Nephrosklerose	Nephrosklerose, stark!	Nephrosklerose	Chron. Pyelonephr.
Nierengewicht					
rechts (g)	140	130	90	165	270
links (g)	150	190	85	150	60
mg Hg/100 g Frischsubstanz					
Serum	0,726	0,278			0,544
Nieren	0,633	0,842	0,192	6,986	1,181
	0,755	0,938	0,124		2,616
Nebenniere	0,163				0,373
Skelettmuskel	0,148				0,211
Li. Ventrikel	0,106	0,080	0,080		0,141
Lunge	0,188	0,173		0,309	0,777
Milz	0,118	0,090	0,098		0,632
Gehirn	0,011	0,016			
Colon	0,108		0,123		
Leber	0,230	0,175	0,218	0,282	0,498

Tab. LI a: Wie Tab. LI

	Fall 6	Fall 7	Fall 8	Fall 9
Dosis (mg Hg)	40	80	80	40
Injektionsweg	i.v.	s.c.	i.v.	s.c.
Zeit bis Tod	48 Std.	48 Std.	144 Std.	576 Std.
Grundleiden	Agranulozyt., Peritonitis	Pankreas-Ca	Rheumat.	Cor pulmonale,
			Herzleiden	Ulcerblutung
Nierenschaden	Keiner	Chron. Pyelonephr.	Nephroskler., minimal!	Keiner

Fortsetzung Tab. LI a

	Fall 6	Fall 7	Fall 8	Fall 9
Nierengewicht				
rechts (g)	190	160	190	145
links (g)	180	160	170	160
mg Hg/100 g Frischsubstanz				
Serum		0,091	0,029	
Nieren	0,682 0,510	1,662	0,531a) 0,430a)	0,903 0,645
Nebenniere			0,050	
Li. Ventrikel			0,011	
Lunge		0,129	0,022	
Milz		0,061	0,026	
Gehirn			0,0	
Colon		0,133		
Leber		0,178	0,064	0,090

Anmerkung: a) = Konzentration in der Rinde. Mark: 0,233 bzw. 0,138 mg/100 g.

Vergleicht man in Fall 1 - 9 (Tab. LI, LI a) die Hg-Konzentration in Nieren und Leber, so fällt auf, daß diese Relation, die bei nierengesunden Patienten zugunsten der Nieren ausfallen müßte, in Fall 3 (mit hochgradiger Nephrosklerose, Anurie) geradezu umgekehrt, bei leichterer Nephrosklerose (Fall 1, 2, 4) die Konzentrationen in der Leber höchstens leicht betont ist, während die anatomisch am wenigsten gestörten oder funktionell kompensierten Nieren (Fall 8, 9 und wohl auch 7) weitaus die höchsten Werte im Vergleich zur Leber aufweisen.

Tab. LII: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere bei Patienten, die Quecksilberdiuretika zur Therapie der hämodynamischen Herzinsuffizienz erhalten hatten (nach Butt und Simonsen 1950)

Fall Nr.	Alter, Geschlecht	mg Hg/100 g Frischsubst. Leber	Kreatinin Niere p.m. (mg%)	Herzkrankheit, etc.
10	79, M.	1,3	8,9	2,9 Coronarsklerose
11	55, W.	0,595	4,5	3,5 Rheumat., Mitralsten.
12	73, M.	0,02	0,305	3,5 Subakute Endokarditis
13	77, M.	0,0	0,859	1,5 Coronarsklerose
14	45, M.	1,0	13,20	2,8 Coronarthrombose
15	26, W.	0,21	2,10	1,8 Rheumat., Mitralsten.

Fortsetzung Tab. LII

Fall Nr.	Alter Geschl.	mg Hg/100 g Leber	Frischsubst. Niere p.m. (mg%)	Kreatinin	Herzkrankheit etc.
16	67, M.	0,12	1,2	5,8	Syph. Aorteninsuffiz.
17	71, W.	0,44	8,0	3,0	Rheumat., Foramen ov.
18	89, W.	0,125	0,96	4,0	Coronarsklerose
19	81, M.	2,2	16,3	-	Rheumatisch
20	73, W.	0,44	5,3	8,8	Coronarsklerose ^{a)}
21	45, W.	0,175	2,3	-	Mesaortitis syph. ^{b)}
22	69, W.	0,96	8,0	6,1	Hypertonie, Cor.skl. ^{c)}
23	41, M.	1,8	24,0	4,1	Prim.Endokardskler. ^{c)}
24	39, M.	0,395	16,2	4,0	Rheumat., Tricuspidal- und Mitralstenose
25	27, M.	0,25	5,1	5,7	Rheumat., Aorten- und Mitralstenose
26	74, M.	0,185	3,7	1,5	Hypertonie, Cor.skl.
27	53, M.	0,33	3,4	3,0	Hypertonie ^{d)}
28	67, M.	1,98	17,7	-	Hypertonie, Cor.skl.
29	50, M.	1,28	17,0	2,8	Rheumat., Mitralsten.
30	42, M.	1,16	18,6	-	Rheumat., Mitralsten.
31	37, M.	1,70	12,0	3,9	Rheumat., subakute Endokarditis ^{a)e)}

Methode: Dithizonmethode nach D.G. Simonsen.

Anmerkungen: a) Mercuhydrin-Nephrose d) Mesenterialthrombose
b) Akute Mercuhydrinreaktion e) Urämie
c) Chronische Mercuhydrinvergiftung

Tab. LIII: Quecksilberkonzentration in Leber und Niere bei Patienten, die aus anderen Gründen als Herzkrankheiten Quecksilberdiuretika erhalten hatten (nach Butt und Simonsen 1950)

Fall Nr.	Alter Geschl.	mg Hg/100 g Leber	Frischsubst. Niere p.m. (mg%)	Kreatinin	Anatomische Diagnose
32	34, W.	3,8	13,3	4,3	Leberzirrh., Alkoholism.
33	55, M.	0,16	0,759	4,6	Leberzirrhose
34	34, M.	0,065	1,9	3,0	Leberzirrhose
35	38, M.	0,227	3,84	1,9	Leberzirrh., Alkoholism.
36	56, M.	0,7	3,0	5,6	Cerebralthrombose
37	76, M.	0,2	0,75	1,6	Magen-Ca, Nahrungsödeme
38	61, M.	1,0	4,5	9,4	Maligne Nephroskler. ^{e)}
39	40, W.	0,3	3,7	5,0	Chron. Nephritis ^{e)}
40	54, M.	0,6	1,0	22,5	Maligne Nephroskler. ^{e)}
41	78, W.	0,155	0,535	3,7	Ak.Enterocolit., Hyperton.
42	64, M.	0,052	1,6	-	Rupt.Aortenaneurysma

Methode und Anmerkungen wie Tab. LII.

Fall 43 nach But t und Sim on s en (1950): 72j. Arzt, während der Therapie mit Mercurhydrin wegen hämodynamischer Herzinsuffizienz trat eine akute thrombozytopenische Purpura auf. Todesursache: Thrombozytenthrombose und Hautblutungen. Quecksilberkonzentration (in mg Hg/100 g Frischsubstanz, Methode nach D.G. Simon sen): Leber 0,343; Niere 1,630.

Ungewöhnlich sind die extrem hohen Quecksilberkonzentrationen in der Niere in Fall 14, 19, 23, 24, 28 bis 32 (Tab. LII, LIII). Trotz dieser Werte wurde nur in Fall 23 eine "chronische Mercurhydrinvergiftung" und in Fall 31 Mercurhydrin-Nephrose mit Urämie als Quecksilberwirkung angegeben. Offenbar kann die Niere also relativ große Mengen organischer Quecksilberdiuretika in unschädlicher Form speichern. Die geringen Nierenkonzentrationen bei den Patienten Nr. 38, 39 und 40 (mit Urämie!) lassen vermuten, daß die Quecksilberausscheidung hier durch den Darmtrakt (Leber, Colon) kompensiert wurde.

Tab. LIV: Quecksilberkonzentration in der Niere und Leber nach Verwendung von Quecksilberdiuretika

Autor	Zahl der Fälle	mg Hg/100 g Frischsubstanz Niere	Leber
Forney und	1	0,94	
Harger 1949 a)	12	1,1 bis 5,0	
Methode: Laug und	6	5,1 bis 10,0	
Nelson 1942	3	12,0 bis 15,0	
	1	21,7	
	1	27,5	
	15		0,11-0,50
	4		0,51-1,00
	3		1,1 -2,5
Zollinger	2	0,065	
1956 ^a) (ausgeführt	1	0,050	
im Ger.-Med. Institut	1	1,2	
der Universität Zürich)			

Anmerkung: a) Die histologische Untersuchung der Nieren ergab bei den Patienten von Forney und Harger nur "in ein paar Fällen leichte Veränderungen". Bei den Patienten von Zollinger bestanden vor dem Tod Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie, das histologische Bild der Nieren entsprach nach dem Tod der Lipoidnephrose.

Tab. LV: Quecksilberkonzentration in verschiedenen Organen nach Verwendung von Quecksilberdiuretika

Zahl der Gesamtdosis(mg Hg)/100 g Trockensubstanz							
Fälle		Niere	Leber	Milz	Herz	Dickdarm	Lunge
Griffith, Butt und Walker 1954							
14	400 oder weniger	2,96	0,34	0,04	-	-	-
16	400 oder mehr ^{a)}	15,29	1,38	0,32	0,27	-	1,27
Leff und Nussbaum 1957							
1	20 160	11,48	0,694	-	0,014	1,34	-
1	22 160	9,63	0,474	-	0,001	0,4	-
1	22 600	15,68	0,773	0,221	0,0	7,3	-
Simon und Gerstmann 1960							
1	6 860 ^{b)}	29,0					

Methoden nicht angegeben.

Anmerkungen: a) Durchschnitt 4 692 mg Hg, oral oder parenteral, verteilt auf 3 Wochen bis 40 Monate.

b) Gesamtdosis in 11 Wochen.

Nierenerkrankungen: In den ersten 14 der Fälle von Griffith, Butt und Walker (Tab. LV) wurde nach dem Tod zweimal Nephrose, einmal Pyelonephritis, sechsmal Nephrosklerose diagnostiziert und fünfmal bestand kein nachweisbarer Nierenschaden. In den nächsten 16 Fällen lautete die Diagnose je zweimal Nephrose, Niereninfarkt und Pyelonephritis, einmal Hydro-nephrose, fünfmal Nephrosklerose; in nur 4 Fällen fehlte eine Störung. Bei den ersten 2 Fällen von Leff und Nussbaum war auch kein Schaden zu finden, der dritte Patient litt an einer Pyelonephritis bei benigner Nephrosklerose.

Der Patient von Simon und Gerstmann (Tab. LV) war an Hypertonie und Coronarsklerose erkrankt (55j. Mann). 11 Wochen lang erhielt er insgesamt 176 ml Meralluridnatrium (6,86 g Hg), bis er nicht mehr auf das Diuretikum ansprach. Wegen zunehmender Albuminurie - zunächst ohne Oligurie - und langsamen Rest-N-Anstiegs auf 125 mg% wurde die Quecksilbermedikation eingestellt. Trotzdem starb er zwei Wochen später. Todesursachen: Urämie, Lungenödem und terminale Sepsis.

Histologischer Nierenbefund: Anzeichen für eine benigne Nephrosklerose ohne Beteiligung der meisten Glomeruli; ferner anhaltende Tubulusnekrose neben Regeneraten.

Wegen der hohen Quecksilberkonzentration in der Niere in diesem Fall (Tab. LV) wird man vielleicht eher an eine direkte Schwermetallschädigung als an eine allergische Reaktion denken. Andererseits könnte man auch eine primär allergisch bedingte Nephrose mit sekundärer Quecksilberwirkung diskutieren.

Bei der Berücksichtigung der Gesamtdosis der Quecksilberdiuretika muß natürlich der Zeitfaktor beachtet werden, der in der Regel das Zustandekommen lokal toxischer Konzentrationen verhindern wird.

c. Quecksilberverteilung in der Leiche nach wahrscheinlicher Exposition: Pränatal erworbene Minamata-Krankheit

Tab. LVI: Quecksilberkonzentrationen in Organen und Haaren in zwei Fällen von pränatal erworbener Minamata-Krankheit nach M a t s u m o t o, K o y a und T a k e u c h i (1965)

	Fall 1	Fall 2	17 Kontrollfälle
Alter	2 J. 6 Mo.	6 J. 3 Mo.	
Geschlecht	W.	W.	
mg Hg/100 g Frischsubstanz			
Haare	3,5	5,78	
(vor dem Tod)	(mit 1,4 Jahren)	(mit 3,6 Jahren)	
Haare post mort.	0,72	1,01	0,10-0,30
Haare der Mutt. ^{a)}	0,45	19,10	
Gehirn	0,03	0,07	0,01-0,04
Leber	0,22	0,57	0,06-0,01
Niere	0,19	1,13	0,07-0,30

Dithizonmethode.

Anmerkung: a) 1,4 bzw. 3,6 Jahre nach Geburt des Kindes.

Fall 1, Tab. LVI: Vater starb an Minamata-Krankheit wenige Tage vor der Geburt des Kindes. Mutter hatte während der Schwangerschaft gelegentlich über Taubheitsgefühl in den Fingern geklagt. Geburt etwa einen Monat zu früh, Geburtsgewicht 2250 g. Entbindung ohne Komplikationen. Während des ersten Monats Muttermilch-, dann künstliche Er-

nährung; abgestillt mit 8 Monaten. Das Kind bekam nie Fisch oder Schellfisch. Im Alter von 3 Monaten Krampfanfälle, die sich gelegentlich wiederholten. Mit 1 Jahr 4 Monaten Untergewicht (7500 g) und Unterlänge (72 cm), Extremitäten mit gesteigerten Sehnenreflexen. Unfähig, gezielte Bewegungen auszuführen. Geringe Lichtreaktion der Pupillen. Geistiger Status: Idiotie, Keine verständlichen Worte, nur ein Paar Töne. Zwei Tage vor dem Tod Status epilepticus mit sehr hoher Temperatur.

Fall 2, Tab. LVI: 9 Geschwister. Ein 18 Monate später geborenes Kind hatte gleichfalls cerebrale Kinderlähmung, ein älteres war 3 Monate nach der Geburt der Patientin gestorben. Die anderen Geschwister waren gesund. Die Mutter war während der Schwangerschaft offenbar gesund, Schwangerschaft und Geburt verliefen normal, Geburtsgewicht 3000 g. Im Alter von 3 Monaten Umstellung von Muttermilch auf gemischte künstliche Ernährung. Das Kind erhielt nie Fisch aus der Bucht von Minamata. Wachstum langsam. Mit 8 Monaten erstmals generalisierte Konvulsionen, die häufig wiederkehrten. Mit 3 Jahren 7 Monaten noch unbeholfen, körperlich und geistig retardiert, idiotisch. Kopfumfang damals 42 cm, Gewicht 7500 g. Keine sinnvollen Bewegungen möglich, schwere Rigidität der Muskeln.

Pathologisch-anatomischer Befund: In Fall 1 waren die Großhirnhemisphären unterentwickelt, die Windungen schmal, das Kleinhirn in der Größe reduziert und atrophisch, Hirnstamm und Rückenmark etwas hypoplastisch. Die weichen Hirnhäute waren leicht verdickt und mäßig gestaut, das Corpus callosum makroskopisch deutlich verkleinert und auch die weiße Substanz von Groß- und Kleinhirn unterentwickelt. Die Basalganglien erschienen etwas zu klein, die Substantia nigra wenig pigmentiert. In der Großhirnrinde, besonders den Tiefen der Sulci, fanden sich zu wenige und degenerative Nervenzellen, wobei hauptsächlich Körnerzellen und kleine Pyramidenzellen von den Veränderungen betroffen waren. Im Zwischenhirn blieben Stammzellen in der periventrikulären Region erhalten, während Thalamus und Hypothalamus ebenso wie der Nucleus lentiformis leichte regressive Veränderungen aufwiesen. Schwund und Degeneration zeigten im Kleinhirn besonders Körnerzellschicht, Molekularschicht und Purkinjezellen. Die Nervenzellen des Rückenmarks waren histologisch unauffällig.

Der Befund in Fall 2 war ähnlich.

Im Vergleich zu Beobachtungen bei Erwachsenen, die an Minamata-Krankheit starben, fallen bei der pränatal erworbenen Form hypoplastische Veränderungen im Gehirn auf, ferner eine mehr diffuse Schädigung der Nervenzellen in der Großhirnrinde sowie häufig Entwicklungsstörungen (M a t s u m o t o, K o y a und T a k e u c h i 1965). Differentialdiagnostisch zog man in den hier zitierten Fällen in Erwägung: Anoxie während der Geburt, congenitale Kleinhirnatrophie sowie amaurotische Idiotie mit Kleinhirnschädigung.

V. DISKUSSION

1. Faktoren, die bei der quantitativen Hg-Bestimmung zu berücksichtigen sind

=====

a. Methodische Gesichtspunkte

aa. Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Methode. Das klassische Verfahren nach Stock zur quantitativen Quecksilberbestimmung in organischer Substanz ermöglichte erstmals zuverlässige chemische Analysen, wurde aber insbesondere wegen seiner Umständlichkeit und des erforderlichen Zeitaufwandes durch zahlreiche neuere Methoden verdrängt, die in der Regel auf der Extraktion des Quecksilbers als Dithizonat beruhen. Sehr exakte Dithizonverfahren entstanden durch Kombination mit UV-photometrischer Endbestimmung (S.84 - 86). Soweit die technischen Voraussetzungen gegeben sind, muß man heute die Aktivierungsanalyse als Methode der Wahl bezeichnen.

bb. Ort der Entnahme. Obwohl biochemische Untersuchungen gezeigt haben, daß das Quecksilberion wie Kupfer, Blei und Silber eine ausgesprochene Affinität zu Thiolgruppen der körpereigenen Proteine besitzt und auch durch Amine, einfache Aminosäuren, OH^- , Cl^- und andere Gruppen gebunden wird, lassen die bisherigen Kenntnisse über die Konzentrationsverhältnisse solcher Liganden im Organismus höchstens Vermutungen hinsichtlich der zu erwartenden Verteilung des Quecksilbers zu (S. 28, 41).

Für die besondere Bereitschaft einzelner Organe, Quecksilber aufzunehmen oder zu speichern, kann man außerdem pH-Wert (Niere), Organfunktion (Niere, Leber, Darm, Pankreas, Speicheldrüsen, Schilddrüse, Plexus chorioideus), Hämodynamik (Nierenrinde), Blutgehalt des Organs einschließlich postmortaler Durchtränkung, Transportmittel (Lipide im ZNS), Abfangvorrichtungen (RES, z.B. Kupffersche Sternzellen) und Besonderheiten in der Kapillarpermeabilität (Leber, Blut-Liquor-Schranke) verantwortlich machen; auch ein besonderes Verhalten des HgS im Organismus, insbesondere eine Rolle in der Pathogenese der chronischen Quecksilbervergiftung, wird für möglich gehalten (S. 28, 41-42, 58).

Daß die Art der aufgenommenen Quecksilberverbindung von Bedeutung für die Quecksilberverteilung ist, geht aus zahlreichen Tierexperimenten (S. 34-39) hervor und scheint durch die Erfahrung beim Menschen bestätigt zu werden (S.102-139), wobei

allerdings das klinische Bild, evtl. auch der anatomische Befund (S. 62 - 80), wenn der Hg-Nachweis nicht möglich ist, als "Indizienbeweis" für eine systematisierte Quecksilberwirkung herangezogen werden muß.

Bei der Entnahme von Organproben ist außerdem besonders auf lokale Besonderheiten zu achten:

a. In der Niere wird sich die größte Quecksilberkonzentration entsprechend dem Ausscheidungsmechanismus und histochemischen Befunden stets im Nephron, also vorwiegend in der Rinde finden (S. 48); **F o r n e y** und **H a r g e r** (1949) sowie **A i - k a w a** und **F i t z** (1956) wiesen diese Tatsache auch in einzelnen Fällen quantitativ nach.

ß. Nierentumoren, -infarkte und sonstiges funktionsgestörtes Nierenparenchym ergeben bei der Szintigraphie mit Radioquecksilber Aussparungseffekte (S. 48) und speichern vermutlich auch sonst Quecksilber nicht oder nur vermindert.

γ. Bei der Quecksilberausscheidung durch den Darm scheint besonders der Dickdarm von Bedeutung zu sein, jedenfalls finden sich hier wie auch im Darminhalt nach Vergiftungen i.d.R. höhere Quecksilberkonzentrationen als in anderen Abschnitten des Verdauungstrakts (S. 49) (Tab. XLIV, XLV, L).

δ. Bei der Quecksilberbestimmung im Gehirn erscheint es als zweckmäßig, die Proben gezielt aus einzelnen Abschnitten zu entnehmen, da z.B. bei der Alkylquecksilbervergiftung ganz bestimmte Herdsymptome gehäuft auftreten und sich auch lokale anatomische Veränderungen nachweisen lassen (S. 75, 125 folg.), denen gewisse Unterschiede in der lokalen Konzentration entsprechen dürften (Tab. XLVII, XLVIII).

cc. Flüchtigkeit des Quecksilbers, Einfluß von Mikroorganismen. **C l a r k s o n** (1965) setzte Proben menschlichen Urins Mikroorganismen zu, die aus normalerweise im Labor vorkommenden Substanzen (Leitungswasser u.a.) isoliert worden waren: Nach einer Latenzzeit bewirkten diese eine erhebliche Verdampfung des im Urin enthaltenen Quecksilbers. Wie **C l a r k s o n** zeigte, geht das Quecksilberion, wahrscheinlich unter dem Einfluß besonderer Enzyme, aus dem Blut auch sonst leicht in die metallische Dampfphase über (S. 30).

dd. Notwendigkeit gleichzeitiger qualitativer Sicherung. Die Gewohnheit, bei quantitativen Bestimmungen die chemische Form des in der Probe vorliegenden Quecksilbers zu vernachlässigen,

leitet sich wahrscheinlich von der Erfahrung ab, daß lösliche anorganische Salze des Quecksilbers ein kaum differenzierbares akutes Vergiftungsbild verursachen, ähnlich wie die chronische Quecksilberdampfvergiftung ziemlich regelmäßig die schon von Kußmaul im vergangenen Jahrhundert beschriebenen Kennzeichen aufweist. Die klinische Erfahrung, daß organische Quecksilberdiuretika nur selten Nierenschäden hervorrufen, daß toxische Wirkungen des Phenylquecksilbers - abgesehen von Hautreaktionen - in der Arbeitsmedizin so gut wie unbekannt sind und auch sonst nur selten beschrieben wurden (S. 54, 59, 77), daß andererseits die chronische Alkylquecksilbervergiftung außerordentlich schwere Schäden im Bereich des ZNS anrichten kann (S. 75 - 77), läßt einen einheitlichen Wirkungsmechanismus aller Quecksilberverbindungen als unwahrscheinlich erscheinen. Allerdings suchte man mit gutem Grund besonders im Tierexperiment nach Parallelen zwischen der - mit der chemischen Struktur (S. 34 - 39 58 - 60) und evtl. dem Aufnahmeweg (S. 34, 60) zusammenhängenden - Verteilung des Quecksilbers im Organismus und den charakteristischen Organmanifestationen. Für gewisse Unterschiede in der lokalen Wirkung äquivalenter Mengen verschiedener Quecksilberverbindungen scheinen aber u.a. folgende Faktoren zu sprechen:

α. Trotz prinzipiell gleicher Verteilung in der Niere wie Hg-Diuretika konnte experimentell keine diuretische Wirkung des p-Chloromercuribenzoats nachgewiesen werden (S. 56).

β. Bei äußerlicher Applikation zeigen die zu therapeutischen Zwecken oder als Konservierungsmittel gebrauchten Phenylmercuriverbindungen eine wesentlich geringere Reizwirkung als etwa das Sublimat (S. 59). Ihre biozide Wirkung soll auch nicht auf der Abgabe von Hg^{++} , sondern auf dem Phenylmercurion beruhen (S. 11).

γ. Nach längerem Gebrauch organischer Quecksilberdiuretika finden sich postmortal oft extrem hohe Quecksilberkonzentrationen in der Niere ohne nachweisbare Schwermetallschäden (Tab. LII, LIII; S. 135).

δ. Obwohl Tierexperimente übereinstimmend zeigen, daß die Therapie mit Chelatbildnern eher zu einer verzögerten Elimination des Quecksilbers aus manchen Organen führt (S. 47), was an die Bildung schlecht löslicher Komplexe denken läßt, zeigt die klinische Erfahrung, daß bei rechtzeitigem Einsetzen der Therapie oft eine Besserung des Krankheitsbildes möglich ist (S. 81-85). Die entstandenen Komplexe müssen sich also lokal anders verhalten als Quecksilber mit freien Valenzen.

ε. Phenyl- und Methylquecksilbersalze werden, wie sich im Tier-

experiment zeigen ließ, im Organismus in verschiedenem Umfang abgebaut, und nach ihrer Applikation findet sich im gleichen Organ keineswegs in beiden Fällen das gleiche Verhältnis zwischen organischem und anorganischem Quecksilber (S. 41, 59).

J. Durch medikamentöse Interferenzen können Quecksilberverbindungen mit gesteigerter lokaler Aggressivität entstehen (S. 60).

b. Weitere Gesichtspunkte bei der Beurteilung des Quecksilbergehaltes

aa. Zeitfaktor. Im Tierexperiment und - soweit sich das aus den szintigraphischen Organdarstellung mit Radioquecksilber beurteilen läßt - auch beim Menschen nimmt die Quecksilberkonzentration in den einzelnen Organen nach Vergiftung bzw. Quecksilbermedikation ab als Exponentialfunktion der Zeit (S. 42-46 ; C e m b e r 1962). Auch für die Ausscheidung aus dem Gesamtorganismus lassen sich biologische Halbwertszeiten experimentell nachweisen (S. 50 -51). Dabei sind in der Regel verschiedene Phasen mit abnehmender Ausscheidungsgeschwindigkeit zu unterscheiden.

Beim Menschen stößt der Versuch, die mögliche Spitzenkonzentration aus der postmortal festgestellten Quecksilberkonzentration in einem Organ zu errechnen, bisher schon deshalb auf Schwierigkeiten, weil keine geeigneten Daten vorhanden sind. Im Falle der Niere stellt die tiereexperimentell beobachtete Abhängigkeit von der Dosis (s. S. 144) ein zusätzliches Problem dar. Ferner wird der Zeitfaktor, beeinflußt durch exogene Einwirkungen wie z.B. Chelatbildner (S. 47, 51) und wahrscheinlich auch endogene Faktoren. Auf den Gesamtorganismus bezogen ergibt sich mit der seit Beendigung der Exposition vergangenen Zeit eine deutliche Verschiebung der Konzentrationsverhältnisse in den einzelnen Organen (Tab. VI, VII), die im wesentlichen auf der verschiedenen Eliminationsgeschwindigkeit, aber auch der verschiedenen Dauer bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration beruht (S. 35). Längere Exposition führt infolgedessen zu einer Quecksilberanreicherung in manchen Organen (S. 40); im Falle des Blutes konnte eine solche Anreicherung während industrieller Exposition aber nicht festgestellt werden. B e r l i n (1963) spricht wegen der möglichen Anreicherung und dadurch bedingten Gefährdung von "kritischen Organen".

Um auch beim Menschen geeignetes Zahlenmaterial für die Errechnung der Organbelastung nach akuter Quecksilberexposition zu erhalten, erscheinen folgende Maßnahmen als angebracht:

1. Bei Quecksilberbestimmungen sollte immer genauestens der

Zeitabstand zwischen Exposition und Tod angegeben sowie nach Möglichkeit die resorbierte oder auf anderem Wege aufgenommene Dosis abgeschätzt werden. Ohne genaue Zeitangaben sind Quecksilberbestimmungen in den meisten Fällen wertlos.

β. Die Bestimmung der Quecksilberkonzentration im Blut des Lebenden sollte so bald wie möglich und unbedingt wiederholt durchgeführt werden, um evtl. Hinweise auf die Resorption und den Zeitpunkt der Giftaufnahme, vielleicht auch auf die aufgenommene Menge zu erhalten.

γ. Die bei manchen differentialdiagnostischen Fragestellungen schon zur Routineuntersuchung gewordene Organbiopsie sollte nicht nur in Zweifelsfällen, z.B. bei ungeklärter Anurie, zur quantitativen Quecksilberbestimmung herangezogen werden, sondern sie könnte auch für die Begutachtung wichtige Hinweise ergeben, wenn sie zum Zeitpunkt der maximalen Belastung durchgeführt wird. Nach dem Tod kann die Quecksilberkonzentration durch teilweise Ausscheidung oder Abtransport mobilen Quecksilbers schon so stark vermindert sein, daß sie keine Beweiskraft mehr hat.

bb. Gruppen- oder Einzeluntersuchung. Bei dem Versuch, "Normalwerte" des Quecksilbers im Blut abzugrenzen, stellten Goldwater, Ladd und Jacobs (1964) starke Überschneidungen zwischen exponierten und nicht nachweislich exponierten Personen fest; nur auf Personengruppen bezogen bestanden deutliche Unterschiede (vgl. Tab. XX). Ähnlich fanden Turrian, Grandjean und Turrian (1956) nur bei Gruppen gewisse Beziehungen zwischen Blutquecksilbergehalt und klinischen Symptomen (Tab. XXXIII).

cc. Funktionsstörung von Organen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß Störungen der Nierenfunktion beim Menschen zu einer kompensatorisch vermehrten Ausscheidung des Quecksilbers durch den Stuhl führen; gleichzeitig scheint die Funktionsstörung die Speicherung in der Niere mehr oder weniger herabzusetzen (S. 46, 52, 98, 100; Tab. LI, LI a). Vielleicht ist andererseits die Quecksilberausscheidung aus der Leber bei chronischen Schädigungen dieses Organs verzögert (S. 100, 120). Anamnestisch sollte also auf Angaben über primäre oder sekundäre Organfunktionsstörungen, die schon vor Quecksilberaufnahme bestanden, geachtet werden.

dd. Dosisabhängigkeit der Nierenkonzentration. In Tierexperimenten (Vergiftung mit Mercurinitrat) ließ sich zeigen, daß die Maximalkonzentration des Quecksilbers in der Niere im Gegensatz zu

anderen Organen umso schneller erreicht wird, einen umso höheren Prozentsatz der verabreichten Dosis ausmacht und in den ersten Tagen umso schneller wieder absinkt, je höher die Mercurinitratdosis ist (S. 39). Dieses Verhalten könnte man mit anderen Quecksilberverbindungen überprüfen.

c. Vergleich der lokalen Wirkung mit der Quecksilberkonzentration

Experimentell läßt sich eine deutliche Abhängigkeit der Quecksilberwirkung auf den Zellstoffwechsel von der lokalen Konzentration nachweisen (S. 57); durch sehr niedrige Konzentrationen können Stoffwechselfunktionen der Zelle sogar aktiviert werden, während höhere Konzentrationen zur Enzyminhibition oder sogar Eiweißdenaturierung führen (S. 55). So scheint Quecksilber z.B. im Bereich der Kleinhirnrinde, der Gefäßwände, der Darmschleimhaut und Nierentubuli, vielleicht auch des Herzmuskels direkte, konzentrationsabhängige Störungen und Schäden zu verursachen; differentialdiagnostisch versucht man insbesondere lokale Kreislaufstörungen abzugrenzen, die durch Beeinträchtigung der Gefäßinnervation oder auch der Gefäße selbst bedingt sein könnten (S. 57, 61). Die Empfindlichkeit der einzelnen Organe für eine bestimmte Konzentration ist offenbar sehr unterschiedlich, was z.B. an unterschiedliche Kompensationsmechanismen denken läßt (S. 58). Für die lokale Empfindlichkeit sind auch Vorschäden von Bedeutung (S. 61). Auch medikamentöse Interferenzen können, wie gesagt, die Quecksilberwirkung steigern.

Zur Differentialdiagnose der lokalen und allgemeinen Quecksilberwirkungen gehören neben indirekten Eingriffen (durch Kreislaufstörung oder evtl. Schädigung innersekretorischer Drüsen) besonders allergische Phänomene (S. 78-81). Bei Reduzierung der Harnausscheidung während der Therapie mit organischen Quecksilberdiuretika ist auch an Elektrolytstörungen zu denken (S. 74).

Diese Faktoren tragen neben der individuellen Disposition (S. 80) dazu bei, daß die Empfänglichkeit des Menschen für die Quecksilbervergiftung großen Schwankungen unterworfen ist.

2. Bedeutung der Quecksilber-Bestimmung für Arbeitsmedizin, Klinik und gerichtsmedizinische Untersuchungen

=====

a. Nachweis der Exposition

aa. Brauchbarkeit der Hg-Bestimmung in Urin und Kot. Wie die Erfahrung gezeigt hat, ist die Quecksilberausscheidung im Urin so großen Schwankungen unterworfen, daß sie als Maßstab der Exposition, Intoxikation oder des Gehaltes irgendwelcher Organe praktisch nicht in Frage kommt (Berlin 1963; Ehrhardt und Sonntag 1964; Gage 1961; Gage 1964). Teilweise mag dieses sprunghafte Verhalten durch die Annahme erklärt werden, daß der größte Teil des nach Vergiftung im Urin ausgeschiedenen Quecksilbers aus geschädigten und abgestoßenen Tubuluszellen stammt (S. 49). In manchen Fällen wurde ein bestimmtes Verhältnis zwischen der Ausscheidung in Stuhl und Urin gefunden, das u.a. vom Zeitpunkt nach der Exposition, von der Höhe der Quecksilberdosis und von Störungen der Nierenfunktion abzuhängen scheint (S. 51 - 52). Bei gerichtsmedizinischen Untersuchungen könnte das Verhältnis zwischen dem Quecksilbergehalt des Dick- und Dünndarmes bzw. des Inhaltes dieser Darmabschnitte als Hinweis auf eine vermehrte Ausscheidung nützlich sein (S. 49).

bb. Brauchbarkeit der Hg-Bestimmung im Blut. Da die Quecksilberkonzentration im Blut nach Exposition ziemlich schnell wieder normalisiert wird mit Ausnahme vielleicht des Methylquecksilbers (Tab. VI, VII) und auch bei längerer Exposition hier keine Anreicherung stattfindet (s.o.), ist kaum damit zu rechnen, daß die Bestimmung mehrere Tage nach der Aufnahme noch zum Nachweis der Exposition genügt; insbesondere ist auch keine sichere Korrelation zur Konzentration in bestimmten Organen festzustellen. Dagegen erlauben wiederholte Bestimmungen kurze Zeit nach akuter Exposition wahrscheinlich gewisse Rückschlüsse auf eine Resorption (s.o.). Evtl. könnte auch die getrennte Quecksilberbestimmung in Plasma und Blutzellen einen empfindlichen Indikator für die anhaltende Resorption abgeben (S. 31 -33; Tab. IV).

cc. Bestimmung in sonstigen Körpergeweben. Wie sich bei Zahnarzt-helferinnen zeigte, bestehen wesentliche Konzentrationsunterschiede in geschützten bzw. bei der Arbeit unbedeckten Haaren und Nägeln (S. 21; Tab. XXXVIII). Chemische Bestimmungen zum Nachweis

der Exposition lassen sich in den meisten Geweben des Körpers aber in der Regel erst nach dem Tod durchführen (Übersichtstabelle A).

Übersichtstabelle A: Nachweis der Exposition

Art der Exposition	Krankheitsbild, Seite	Quecksilbernachweis, Tabelle
1. Nicht bekannt		IX bis XXVI
2. Quecksilberdampf		
a) akut oder kurz	62, 118	XXVIII, XL, XLI
b) subakut	62	
c) chronisch	63 - 65 Tab. XXXII	XXVII, XXIX, XXX, XXXI, XXXIII XXXVII, XLII, XLIII
3. Metallisches Hg		
a) Embolie	114 - 115	(röntgenologisch S. 114)
b) s.c. Injektion		XXXIX
c) Schmierkur, Salben		XXXI, XLVI
d) Zahnarzthelferinnen		XXXVIII
4. Anorganische Verbind.		
a) peroral	66-69, 122-124	XLIV, XLV
b) per vesicam ur.	69	
c) per vaginam	69, 122	XLIV, (histochemisch S. 123)
d) i.m. Injektion		XLV
5. Knallquecksilber	77	
6. Phenylquecksilber	77	S. 33; Tab. XXXIV
7. Alkylquecksilber	75, 125-129	XLVII, XLVIII, L, XXXV
8. Minamata-Krankheit	76	XLIX
a) pränatal erworben	137 - 139	LVI
9. Gemischt organische und anorganische Verb.		XXXVI
10. Metaldampf und Di- äthylquecksilber		L
11. Organische Diuretika	71 - 74	LI bis LV

b. Nachweis der pathogenetischen Funktion

Als Maßstab für die Quecksilberkonzentration in "kritischen" Organen könnten, da Blut und Ausscheidungsprodukte auch hier zu versagen scheinen, bei geeigneten Nachweismethoden evtl. epitheliale Gewebe dienen, die biotisch zu gewinnen sind (B e r l i n 1963). Bei Früh- oder Totgeburten sollte man versuchen, anamnestisch auch Anhaltspunkte für eine mögliche Quecksilberexposition der Mutter während der Gravidität zu gewinnen und besonders auch die Quecksilberkonzentration in der Placenta bestimmen lassen, zumal mit einer diaplacentaren Übertragung wenigstens organischer Quecksilberverbindungen zu rechnen ist (S. 111, 137). Im übrigen wird man zum Nachweis der pathogenetischen Funktion des Quecksilbers weiterhin auf den Vergleich mit dem mehr oder weniger charakteristischen klinischen und pathologisch-anatomischen Bild angewiesen sein (Übersichtstabelle B), da unsere heutigen Kenntnisse noch bei weitem nicht genügen, um festzulegen, welche Konzentration einer Quecksilberverbindung unter welchen Voraussetzungen bestimmte anatomische oder funktionelle Veränderungen im Organismus hervorruft.

Übersichtstabelle B: Nachweis der pathogenetischen Funktion

Organ, System	Schädigung, Störung (Seite)	Quecksilber in gesunden bzw. geschädigten Organen, Tabelle
1. Harnwege	62, 65, 67, 68, 69, 71, 73, 76, 79-80	IX-XI, XXIII-XXVI, XXXIX, XL-XLII, XLIV-LVI
2. Verdauungstrakt	62, 64, 66, 71, 76, 77	XVII, XVIII, XLI, XLIV, XLV, XLVIII, L-LIa, LV
3. ZNS, Hirnnerven	62, 63, 70, 75, 76, 77, 78	XIII-XV, XXXVII, XL, XLII, XLV-LI
4. Spinale Nerven	63, 75, 78, 79	XLVIII, L
5. Vegetative N.	62, 63, 75, 78, 79	
6. Leber	65, 70, 77	XII, XXIII-XXVI, XXXIX-XLII, XLIV-LVI
7. Lunge, Atemwege	62, 75, 77	XVI, XL, XLI, XLV, XLVI, XLVIII, L-LIa, LV
8. Herz	69, 73, 77	XVII, XLI, XLII, XLV, XLVI, XLVIII, L-LIa, LV

Fortsetzung Übersichtstabelle B

Organ, System	Schädigung, Störung (seite)	Quecksilber in gesunden bzw. geschädigten Organen, Tabelle
9. Blutgefäße	57, 65	
10. Blut, hämatopoet. System	65, 68, 70, 77	XVII, S. 94, XX, XXI, XXVII-XXVIII, XXXIII-XXXVI, XL, XLII, XLIV-XLV, XLVIII, L-LIa, LV
11. Augenlinse	11, 64	S. 21, 40
12. Haare, Nägel		XXXVIII, LVI
13. Muskel		XXXIX, XL, XLV, XLVI, XLVIII, L
14. Knochen		L
15. Haut		XVIII, XXXIX, L
16. Schilddrüse		XL, L
17. Nebennieren	70	L-LIa
18. Pankreas		XLVIII, L
19. Hoden		XLVIII, L
20. Prostata		L
21. Placenta		S. 111

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, Literaturangaben über den Quecksilbergehalt menschlicher Organe zu vergleichen und die bisherigen Erfahrungen in der diagnostischen Auswertung quantitativ nachgewiesener Quecksilberkonzentrationen unter Berücksichtigung der modernen Umweltexposition zu erörtern. Die verwendete Literatur stammt vorwiegend aus den Jahren 1957 - 1966, lediglich für das Zahlenmaterial mußten teilweise ältere Veröffentlichungen herangezogen werden.

In Teil I wird an die vielfältigen Quellen für eine Quecksilberaufnahme in der heutigen Umwelt erinnert, die mühelos sogenannte "Normalwerte" erklären lassen. Die Exposition besteht insbesondere in folgenden Bereichen:

1. Medizin: Biozide, Desinfektions- und Konservierungsmittel, Diuretika, Zahnamalgame, Szintigraphie, Instrumente.
2. Beruf: Industriearbeiter, Ingenieure, Wissenschaftler etc., Landwirte, ärztliche Praxis.
3. Alltag: Nahrung (mindestens 5 bis 20 Mikrogramm Hg/Tag), Staub und Dämpfe, Gebrauchsgegenstände etc., Industrieabfälle.
4. Verbrechen: Abtreibung, Selbstmord, Mord.

Teil II faßt die wichtigsten - vorwiegend experimentellen - Ergebnisse der jüngsten Zeit über den Quecksilberstoffwechsel zusammen. Zu vielen Fragen können bisher nur Tierexperimente Aufschluß geben. Zweifellos zeigen Aufnahme, Organverteilung, Abbau und Ausscheidung der einzelnen Hg-Verbindungen gewisse Gesetzmäßigkeiten, die hoffen lassen, daß die Quecksilberbestimmung auch in menschlichen Geweben zum Nachweis der Exposition verwertet werden kann. Die Quecksilberverteilung im Körper beeinflussen u.a. folgende Faktoren:

1. Aufnahmeweg;
2. chemische Form der aufgenommenen Verbindung;
3. Höhe der Einzeldosis;
4. Dauer der Exposition;
5. besondere Affinität einzelner Organe zu Quecksilber;
6. Zeitfaktor;
7. Störungen der Ausscheidungsfunktion, lokale Gewebsveränderungen;
8. Therapie mit Chelatbildnern;
9. Schwangerschaft.

In Teil III werden die Bedingungen für lokale Quecksilberwirkungen, soweit sie aus der Literatur hervorgehen, die verschiedenen klinischen und pathologisch-anatomischen Bilder der Quecksilbervergiftung unter Hervorhebung der lokalen und Systemmanifestationen sowie der Einfluß der Therapie auf die Vergiftung dargestellt. Als neues, aber wahrscheinlich mit der Alkylquecksilbervergiftung identisches Krankheitsbild findet sich in der Literatur die in Japan beobachtete Minamata-Krankheit. Es zeigte sich, daß die durch einzelne Quecksilberverbindungen hervorgerufenen Erscheinungen keineswegs immer den klassischen Vorstellungen von der Quecksilbervergiftung entsprechen, vielmehr wertvolle differentialdiagnostische Hinweise auf die Art der Exposition geben können. Von lokalen Quecksilberwirkungen sind besonders sekundäre Kreislauf- oder Stoffwechselstörungen und allergische Reaktionen zu unterscheiden.

Teil IV vergleicht einige neuere Methoden zur quantitativen Quecksilberbestimmung sowie die Literaturangaben über den Quecksilbergehalt menschlicher Organe. Da physiologische Funktionen des Quecksilbers im normalen Organismus nicht gesichert sind und dieses Metall somit bisher nicht als Spurenelement angesehen werden kann, diente hier als Kriterium für die Einteilung der Fälle die Frage, ob eine ungewöhnliche Exposition bekannt war. Ohne diese fand man in den wichtigsten untersuchten Organen folgende Quecksilberkonzentrationen (mg/100 g Frischsubstanz):

- | | |
|-------------------|------------------|
| 1. Niere: | 0,0 - 12,7 |
| 2. Leber: | 0,0 - 1,72 |
| 3. Gehirn: | 0,000- 0,118 |
| 4. Lunge: | 0,000- 0,051 |
| 5. Blut Lebender: | 0,000- 0,032 (?) |
| 6. Leichenblut: | 0,000- 0,035 |

Bei lebenden Personen fanden sich während der Exposition folgende Quecksilberkonzentrationen (mg/100 g Frischsubstanz):

1. Quecksilberdampf (chronisch): Blut 0,0-0,093;
Liquor 0,036-0,827.
2. Phenylquecksilber (chronisch): Blut 0,0-0,055.
3. Alkylquecksilber (chronisch): Blut 0,0-0,400.
4. Zahnarzthelferinnen (Amalgamherstellung): Fingernägel 6,876; Zehennägel 0,93; Kopfhhaar 3,225; Achselhaar 0,788.

Bei Leichen wurden nach bekannter Quecksilberexposition folgende Konzentrationen bestimmt (mg Hg/100 g Frischsubstanz):

1. Quecksilberdampf (chronisch): Gehirn 0,000-0,910; Leber 0,875-2,820; Niere 2,110-2,600; Milz 0,060-0,150; Herz 0,233.

2. Quecksilberdampf (akut): Niere 0,216-7,91; Leber 0,005-0,94; Lunge 0,000-0,93; Herz 1,21; Gehirn 0,002-0,027; Milz 0,006-0,023.
3. Sublimat (akut): Niere 0,100-7,0; Leber 0,0-3,21; Colon 0,283-4,98 (?); Ileum 0,20-0,85; Duodenum 0,06-0,54; Lunge 0,03-0,57; Gehirn 0,10-0,17.
4. Alkylquecksilber (chronisch): Niere 0,304-5,14; Leber 1,410-13,5; Gehirn 0,340-4,82; Lunge 0,212-0,8.
5. Minamata-Krankheit, pränatal erworben (?): Niere 0,19-1,13; Leber 0,22-0,57; Gehirn 0,03-0,07; Haare 0,72-1,01.
6. Organische Diuretika: Niere 0,050-27,5 (!); Leber 0,0-3,8; Colon 0,108-0,133.

Wie der Vergleich dieser Werte zeigt, ermöglicht die Angabe der Quecksilberkonzentration allein noch keine brauchbaren diagnostischen Aussagen, zumal häufig eine - vielleicht nur scheinbare - Diskrepanz zwischen Hg-Konzentration und pathologischen Veränderungen besteht. Daher wurden in Teil V abschließend verschiedene Gesichtspunkte erörtert, die nach bisherigen Erfahrungen bei der Quecksilberbestimmung in menschlichem Gewebe beachtet werden sollten, insbesondere:

1. Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit der Methode;
2. Ort der Entnahme von Proben;
3. Flüchtigkeit des Quecksilbers in der Probe, Einfluß von Mikroorganismen;
4. qualitative Sicherung;
5. Zeitfaktor;
6. Unterschiede der Ergebnisse bei Gruppen- und Einzeluntersuchung;
7. präexistente Funktionsstörung von Organen, besonders Niere;
8. Dosisabhängigkeit der Spitzenkonzentration in der Niere.

Gleichzeitig wird auf verschiedene Möglichkeiten hingewiesen, die für die Gewinnung brauchbaren Zahlenmaterials und ihre nutzbringende diagnostische Auswertung bestehen dürfte. Zusammenfassend kann man sagen, daß die Signifikanz quantitativ bestimmter Quecksilberwerte heute weniger ein Problem der Methode, als vielmehr

der richtigen Verwendung und Beurteilung ist. Daher wird man zur Diagnose der Vergiftung im Einzelfall auch weiterhin auf den Vergleich mit dem klinischen und pathologisch-anatomischen Befund angewiesen sein.

VII. ANHANG: CHEMISCHE FORMELN DER WICHTIGSTEN GENANNTEN VERBINDUNGEN

1. Anorganische Quecksilberverbindungen

Kalomel, Mercurochlorid	Hg_2Cl_2
Mercurijodid	Hg_2I_2
Mercurinitrat	$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$
Mercurioxyd	HgO
Mercuronitrat	HgNO_3
Präzipitat, weißes	NH_2HgCl
Sublimat, Mercurichlorid	HgCl_2
Zinnober, Mercurisulfid	HgS

2. Arylquecksilber

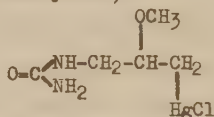
Merfen, Phenylmercuriborat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg} \cdot \text{BO}_2$
Phenylmercuriacetat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg} \cdot \text{COO} \cdot \text{CH}_3$
Phenylmercuribenzoat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg} \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$
Phenylmercurinitrat	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg} \cdot \text{NO}_3$

3. Alkylquecksilber, $(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})\text{Hg}-\text{R}$

Diäthylquecksilber	$(\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2)_2\text{Hg}$
Methoxyäthylquecksilber	$\text{CH}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Hg}-\text{R}$
Methyl-Hg-dicyandiamid	$\text{CH}_3 \cdot \text{Hg} \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{NH} \\ \searrow \text{NHCN} \end{matrix}$
Methyl-Hg-thioacetamid	$\text{CH}_3 \cdot \text{Hg} \cdot \text{SCH}_2 \cdot \text{CONH}_2$

4. Diuretika

Chlormeroprinum (Chlormerodrinum, Neohydrin):



Meralluridnatrium: Natriumsalz des 2-Methoxy-3-hydroxymercuri-propyl-succinylharnstoffs

Mercaptomerinnatrium (Mercaptomerinum, Thiomerin, Novurit):
Dinatriumsalz des N-[3-(carboxymethyl-merkaptomercuri)-2-methoxypropyl]-
kampfersäureamids

Mersalylum: Natriumsalz der Salicyl-(p-Hydroxymercuri-p-methoxy-propyl)-amidoessigsäure

Salyrgan = Mersalyl + Theophyllin

5. Sonstige organische Quecksilberverbindungen

Knallquecksilber	$\text{Hg}(\text{CNO})_2$
Mercurioyanid	$\text{Hg}(\text{CN})_2$
Mercurioxycyanid	$\text{Hg}(\text{CN})_2 \cdot \text{HgO}$
p-Chloromercuribenzoat	$(\text{Cl} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COO})_2\text{Hg}$

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams J.D.:
Iatrogenic Mercurialentis.
Transactions of the Ophthalmological Society of the United Kingdom 83, 263-9 (1963)
2. Ahlmark A.:
Poisoning by Methyl Mercury Compounds.
British Journal of Industrial Medicine 2, 117-9 (1948)
3. Aikawa J.K. und Fitz R.H.:
The Distribution of Hg^{203} -labeled Mercaptomerin in Human Tissues.
The Journal of Clinical Investigation 35, 775-8 (1956)
4. Altenbrunn H.-J., Andrysek O., Schleicher H. und Herzmann H.:
Vergleich der Nierenszintigraphien mit Hg^{197} - bzw. Hg^{203} -markiertem Neohydrin bzw. Mersalyl.
Radiologia Diagnostica (Berlin) 6, 393-9 (1965)
5. Analytical Methods Committee:
The Determination of Small Amounts of Mercury in Organic Matter.
The Analyst 90, 515-30 (1965)
6. Arena J.M.:
Mercury Poisoning.
Clinical Pediatrics (Philadelphia) 2, 53-4 (1963)
7. Aschbel S.I. und Tretjakowa W.A.:
Über die Zirkulation und Ablagerung von Quecksilberverbindungen im Organismus (Russisch).
Farmakologija i Toksikologija 21 (2), 78-82 (1958)
8. Bäumler J. und Rippstein S.:
Zur Mikroquecksilberbestimmung.
Mitteilungen aus dem Gebiet der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene 54, 472-8. (1963)
9. Beani L.:
Contributo allo studio del mercurialismo cronico.
Medicina del Lavoro 46, 633-45 (1955)
10. Benning D.:
Outbreak of Mercury Poisoning in Ohio.
Industrial Medicine and Surgery 27, 354-63 (1958)

11. Berlin M.:
On Estimating Threshold Limits for Mercury in Biologic Material.
Acta Medica Scandinavica 173 (Suppl. 396), 1-29 (1963)
12. Berlin M., Jerksell L.-G. und Nordberg G.:
Accelerated Uptake of Mercury by Brain Caused by 2,3-Dimercaptopropanol (BAL) after Injection into the Mouse of a Methylmercuric Compound.
Acta Pharmacologica et Toxicologica 23, 312-20 (1965)
13. Berlin M. und Johansson L.G.:
Mercury in Mouse Brain after Inhalation of Mercury Vapour and after Injection of Mercury Salt.
Nature 204, 85-6 (1964)
14. Berlin M. und Rylander R.:
Increased Brain Uptake of Mercury Induced by 2,3-Dimercaptopropanol in Mice Exposed to Phenylmercuric Acetates.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 146, 236-40 (1964)
15. Biagi G. und Martini P.:
Il danno epatico nella intossicazione cronica da mercurio.
Folia Medica Napoli 48, 758-76 (1965)
16. Bidstrup P.L.:
Toxicity of Mercury and its Compounds.
Elsevier Publishing Company (Amsterdam-London-New York) (1964)
17. Blattner R.J.:
Acrodynia.
Journal of Pediatrics (St. Louis) 64, 607-9 (1964)
18. Bodnár J., Szép Ö. und Weszprémy B.:
Über den natürlichen Quecksilbergehalt des menschlichen Organismus.
Biochemische Zeitschrift 302, 384-92 (1939)
19. Bonciu C. und Petrovici M.:
Recherches expérimentales sur les intoxications par l'oxycyanure de mercure.
Annales de Médecine Légale et de Criminologie, Police Scientifique et Toxicologie 42, 47 (1962)
20. Borbély F.:
Die Quecksilbervergiftung.
Zeitschrift für Unfallmedizin und Berufskrankheiten 53, 31-53 (1960)

21. Bouvier J.-B., Thénot A. und Molimard R.:
Quelques interférences médicamenteuses dangereuses.
Revue du Praticien 13, 4017-23 (1963)
22. Brigatti L.:
Il contenuto in mercurio degli organi di soggetti senza e
con precedente assorbimento mercuriale.
La Medicina del Lavoro 40, 233-9 (1949)
23. Broadhurst V.A.:
More Mercury Poisoning Cases.
Laboratory Practice 15, 759-61 (1966)
24. Brown I.A.:
Chronic Mercurialism.
Archives of Neurology and Psychiatry 72, 674-81 (1954)
25. Bruusgaard A.:
Mercury Hazards in Brewery Fermentation Workers.
Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologija 2, 287-92 (1958)
26. Butt E.M. und Simonsen D.G.:
Mercury and Lead Storage in Human Tissues.
American Journal of Clinical Pathology 20, 716-23 (1950)
27. Buxton J.T., Hewitt J.C., Gadsden R.H. und Bradham G.B.:
Metallic Mercury Embolism.
The Journal of the American Medical Association 193,
573-5 (1965)
28. Caffi M. und Straneo G.:
Impregnazione metallica della faccia posteriore della cor-
nea e della capsula lenticolare in un caso di mercurialismo.
Annali di Ottalmologia e Clinica Oculista 87, 38-42 (1961)
29. Cafruny E.J., Komorn R.M. und Hendrix R.C.:
Pharmacology at the Cellular Level.
University of Michigan Medical Bulletin 27, 263-8 (1961)
30. Calesnick B. und Wase A.:
Absorption of Radioactive Hg^{203} Mercaptomerin Sodium in
Humans.
Journal of Nuclear Medicine 4, 29-34 (1963)
31. Cameron J.S. und Trounce J.R.:
Membranous Glomerulonephritis and the Nephrotic Syndrome
Appearing during Mersalyl Therapy.
Guy's Hospital Reports 114, 101-7 (1965)

32. Carr E.A., Cafruny E.J. und Bartlett J.D.:
Evaluation of Hg²⁰³ Chlormerodrin in the Demonstration of Human Myocardial Infarcts by Scanning.
University of Michigan Medical Bulletin 29, 27-32 (1963)
33. Cember H.:
The Influence of the Size of the Dose on the Distribution and Elimination of Inorganic Mercury in the Rat.
American Industrial Hygiene Association Journal, July-August 1962, 304-13
34. Clarkson T.:
Chronic Mercury Poisoning. Toxicological Aspects.
Annals of Occupational Hygiene 8, 73-80 (1965)
35. Cocuzza C. und Paoletti G.:
Idrargirismo cronico professionale ed arteriosclerosi.
Folia Medica (Napoli) 48, 888-98 (1965)
36. Dathan J.G. und Harvey C.C.:
Pink Disease - Ten Years after.
British Medical Journal 5443, 1181-2 (1965)
37. Desgrez A., Raynaud C. und Kellersohn C.:
Le scintigramme rénal.
La Presse Médicale 70, 2194-7 (1962)
38. Disezens A.H.:
A Five-year Review of a Mercury Control Program.
American Industrial Hygiene Association Journal 26, 117-21 (1965)
39. Dupont V., Denimal C. und Gomez L.A.:
A propos de deux cas d'hydrargyrisme chronique.
Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hopitaux de Paris 77, 261-70 (1961)
40. Earles M.P.:
A Case of Mass Poisoning with Mercury Vapour on Board H.M.S. Triumph at Cadiz, 1810.
Medical History (London) 8, 281-6 (1964)
41. Ehrhardt W. und Sonntag H.G.:
Therapie und Prognose der traumatischen Gewebsinfiltration mit metallischem Quecksilber.
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung (Jena) 58, 1273-6 (1964)

42. Hybl V., Šýkora J. und Mertl F.:
Über den Einfluß der Chelatbildner auf die Ausscheidung und das Verhalten des Quecksilbers bei akuter Vergiftung.
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 252, 79-84 (1965)
43. Forbes R.M., Cooper A.R. und Mitchell H.H.:
On the Occurrence of Beryllium, Boron, Cobalt and Mercury in Tissues.
The Journal of Biological Chemistry 209, 857-65 (1954)
44. Forney R.B. und Harger R.N.:
Mercury Content of Human Tissues from Routine Autopsy Material.
Federation Proceedings 8, 292 (1949)
45. Freeman R.B., Maher J.F. und Schreiner G.E.:
Renal Tubular Necrosis due to Nephrotoxicity of Organic Mercurial Diuretics.
Annals of Internal Medicine 57, 34-41 (1962)
46. Friberg L.:
Studies on the Metabolism of Mercuric Chloride and Methyl Mercury.
Archives of Industrial Health 20, 42-9 (1959)
47. Friberg L., Skog E. und Wahlberg J.E.:
Resorption of Mercuric Chloride and Methyl Mercury Dicyan-diamide in Guinea-pigs through Skin.
Acta Dermato-Venerologica 41, 40-52 (1961)
48. Friedmann H.L.:
Relationship between Chemical Structure and Biological Activity in Mercurial Compounds.
Annals of the New York Academy of Sciences 65, 461-70 (1957)
49. Gädeke R. und Heuvel E.:
Intrafamiliäre subakute Quecksilbervergiftung bei Kindern.
Die Medizinische Welt, 25. August 1962, 1768-71 (1962)
50. Gage J.C.:
The Distribution and Excretion of Inhaled Mercury Vapour.
British Journal of Industrial Medicine 18, 287-94 (1961)
51. Gage J.C.:
Distribution and Excretion of Methyl and Phenyl Mercury Salts.
British Journal of Industrial Medicine 21, 197-202 (1964)

52. Garby L., Agarwal K.N. und Lindblad G.:
Age-dependant in Vitro and in Vivo Destruction of Human
Red Blood Cells.
Acta Societatis Medicorum Upsaliensis 70, 64-70 (1964)
53. Gayer J. und Partowi R.:
Ein Beitrag zur Pathogenese der Sublimatnephrose.
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 135,
419-30 (1962)
54. Goldwater L.J.:
The Toxicology of Inorganic Mercury.
Annals of the New York Academy of Sciences 65, 498-503 (1967)
55. Goldwater L.J., Jacobs M.B. und Ladd A.C.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man IV. Tolerance
to Mercury.
Archives of Environmental Health 7, 568-73 (1963)
56. Goldwater L.J., Ladd A.C. und Jacobs M.B.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man VII. Signifi-
cance of Mercury in Blood.
Archives of Environmental Health 9, 735-41 (1964)
57. Goldwater L.J. und Nicolau A.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man IX. Persistence
of Mercury in Blood and Urine Following Cessation of Exposure.
Archives of Environmental Health 12, 196-8 (1966)
58. Gościńska Z.:
Durch alkyle Quecksilberverbindung hervorgerufenen Degene-
rationssyndrom des Gehirns.
Helvetica Paediatrica Acta 20, 216-21 (1965)
59. Greenlaw R.H. und Quaife M.:
Retention of Neohydrin-Hg²⁰³ as Determined with a Total-body
Scintillation Counter.
Radiology (Syracuse) 78, 970-3 (1962)
60. Griffith G.C., Butt E.M. und Walker J.:
The Inorganic Element Content of Certain Human Tissues.
Annals of Internal Medicine 41, 501-9 (1954)
61. Grossman J., Weston R.E., Lehman R.A., Halperin J.P., Ull-
mann T.D. und Leiter L.:
Urinary and Fecal Excretion of Mercury in Man.
The Journal of Clinical Investigation 30, 1208-20 (1951)

62. Guilhem P., Fontonnier A. und Fournie J.:
A propos d'un cas mortel d'avortement par composé mercuriel.
Bulletin de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et
d'Obstétrique de la Langue Française 8, 242-43 (1956)
63. Gyha F.:
Zwölf Jahre praktische Erfahrung mit Merfen-Tinktur.
Münchener Medizinische Wochenschrift 101, 1852-3 (1959).
64. Haq I. ul:
Agrosan Poisoning in Man.
British Medical Journal 5345, 1579-82 (1963)
65. Harris W.S., Beauchemin J.A., Hershenson H.M., Roberts S.H.
und Matsuyama G.:
A Study of Metal Ions in the Central Nervous System.
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 13,
427-33 (1954)
66. Hartung J.:
Phenyl-Quecksilberacetat und Phenyl-Quecksilberoleat in
Textilien.
Berufsdermatosen 13, 116-18 (1965)
67. Hayes A.D. und Rothstein A.:
The Metabolism of Inhaled Mercury Vapour Studied by Isotope
Techniques.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 138,
1-10 (1962)
68. Hegglin R.:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 9. Auflage (1963)
69. Hengst W.:
Tumordiagnostik mit radioaktiven Quecksilberverbindungen.
Medizinische Klinik 60, 1929-32 (1965)
70. Hennig K., Woller P. und Kirsch E.:
Eigene Ergebnisse bei der Nierenzintigraphie.
Das Deutsche Gesundheitswesen 20, 1753-57 (1965)
71. Herbst A., Olischer R.M., Wiechert P. und Klöcking H.P.:
Quecksilberaufnahme bei den mit einer Hg-Schmierkur behan-
delten Patienten und deren nicht behandelten Mitpatienten.
Archiv für Toxikologie 20, 179-190 (1963)
72. Hirschman S.Z., Feingold M. und Boylen G.:
Mercury in House Paint as a Cause of Acrodynia.
New England Journal of Medicine 269, 889-93 (1963)

73. Hirth L.:
Enzymschaden bei Schwermetallvergiftung.
Münchener Medizinische Wochenschrift 106, 985-8 (1964)
74. Höök O., Lundgren K.D. und Swensson A.:
On Alkyl Mercury Poisoning. With a Description of Two Cases.
Acta Medica Scandinavica 150, 131 (1954)
75. Hughes W.L.:
A Physicochemical Rationale for the Biological Activity
of Mercury.
Annals of the New York Academy of Sciences 65, 454-60 (1957)
76. Hunt G.:
Mercury Poisoning in Infancy.
British Medical Journal, 11th June 1966, 1482
77. Ishikura S. und Yokota K.:
Sensitive and Differential Determination of Phenylmercury
Acetate and Inorganic Mercury.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokio) 11, 939-942
(1963)
78. Jacobs M.B. und Goldwater L.J.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man VIII. Mercury
Exposure from House Paint - a Controlled Study on Humans.
Archives of Environmental Health 11, 582-7 (1965)
79. Jacobs M.B., Goldwater L.J. und Gilbert H.:
Ultramicrodetermination of Mercury in Blood.
American Industrial Hygiene Association Journal 22,
276-9 (1961)
80. Jacobs M.B., Ladd A.C. und Goldwater L.J.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man III. Blood Mer-
cury in Relation to Duration of Exposure.
Archives of Environmental Health 6, 634-7 (1963)
81. Jacobs M.B., Yamaguchi S., Goldwater L.J. und Gilbert H.:
Determination of Mercury in Blood.
American Industrial Hygiene Association Journal 21,
475-80 (1960)
82. Jakobziner H. und Raybin H.W.:
Fatalities due to Ingestion of Corrosives.
New York State Journal of Medicine 63, 1969-1971 (1963)

83. Janusch H. und Günther O.:
Über eine fahrlässige Aufnahme von metallischem Quecksilber
in den Verdauungstrakt bei einem 41jährigen Arbeiter.
Medizinischer Bilddienst 4, 1962 (Deutsche Hoffmann-La Roche
A.G.)
84. Johnson H.R.M. und Koumides O.:
Un cas inhabituel d'intoxication au mercure.
Bulletin de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale,
Nov. 1966, 395
85. Juhn B.:
Addisons Pille.
Wiener Medizinische Wochenschrift 110, 588-9 (1960)
86. Kähler H.J.:
Zur Frage der kardiotoxischen Wirkung des Quecksilbers.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 10, 25-31
(1960)
87. Kazantzis G., Schiller K.F.R., Asscher A.W. und Drew R.G.:
Albuminuria and the Nephrotic Syndrome Following Exposure
to Mercury.
Quarterly Journal of Medicine 31, 403-19 (1962)
88. Kellershohn C., Comar D. und le Poec C.:
Determination of the Mercury Content of Human Blood by
Activation Analysis.
Journal of Laboratory and Clinical Medicine 66, 168-76 (1965)
89. Kessler R.H., Hierholzer K., Gurd R.S. und Pitts R.F.:
(zit. nach Gayer und Fartowi 1962)
American Journal of Physiology 194, 540 (1958)
90. Kirchhof W.:
Zur Behandlung des Fluor vaginalis.
Therapie der Gegenwart 99, 449-50 (1960)
91. Kleinzeller A., Knotková A., Vacek Z. und Lodin Z.:
Über die Lokalisation von Hg in den Nierenzellen und den
Mechanismus der Einwirkung von Hg auf den Ionentransport.
Acta Biologica et Medica Germanica 11, 816-28 (1963)
92. Kośmider St.:
Untersuchungen über den toxischen Wirkungsmechanismus des
metallischen Quecksilbers.
Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbe-
hygiene 21, 282-314 (1965)

93. Kuba J., Knoll P., Husák V., Charamza O., Wiedermann M. und Krc I.:
Zur Verwendung des Hg¹⁹⁷-markierten Brommerkurhydroxypropans in der Milzzintigraphie.
Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin 20, 431-6 (1965)
94. Kudsk F.N.:
Determination of Mercury in Biological Materials.
Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigations 16, 175-83 (1964)
95. Kudsk F.N.:
Absorption of Mercury Vapour from the Respiratory Tract in Man.
Acta Pharmacologica et Toxicologica 23, 250-62 (1965 a)
96. Kudsk F.N.:
The Influence of Ethyl Alcohol on the Absorption of Mercury Vapour from the Lungs in Man.
Acta Pharmacologica et Toxicologica 23, 263-74 (1965 b)
97. Kühl W.:
Können Quecksilbervergiftungen durch Amalgamzahnfüllungen bedingt sein?
Fortschritte der Medizin 4, 159 (1966)
98. Kurland L.T., Faro S.N. und Siedler H.:
Minamata Disease. The Outbreak of a Neurological Disorder in Japan.
World Neurology 1, 370-95 (1960)
99. Kvicala V.:
Die Diagnostik von Hirntumoren mit Hilfe von Hg²⁰³-Neohydrin.
Radiologia Diagnostica (Berlin) 6, 547-53 (1965)
100. Ladd A.C., Goldwater L.J. und Jacobs M.B.:
Absorption and Excretion of Mercury in Man V. Toxicity of Phenylmercurials.
Archives of Environmental Health 2, 43-52 (1964)
101. Lambusta A. und Guardabasso B.:
Avvelenamento mortale da mercurio somministrato a scopo abortivo.
Minerva Medicolegale 81, 147-50 (1961)
102. Larsen R.R., Sawyer K.C., Sawyer R.B. und Saliba N.S.:
Mercury Granuloma Complicating Gastrointestinal Tube Decompression.
Surgery 54, 442-7 (1963)

103. Leff W.A. und Nussbaum H.E.:
Renal Tolerance to Long-term Administration of Organo-
mercurial Diuretics.
Annals of the New York Academy of Science 65, 520-37 (1957)
104. Lob M.:
Intoxications chroniques par le mercure dans l'industrie
des tubes luminescentes.
Archives des Maladies Professionnelles, de Médecine du
Travail et de Sécurité Sociale 26, 289-92 (1963)
105. Lorenz K.:
Über akute Quecksilbervergiftungen im Säuglingsalter.
Monatsschrift für Kinderheilkunde 105, 11, 417-21 (1957)
106. Lundgren K.D. und Swensson A.:
Occupational Poisoning by Alcyl Mercury Compounds.
Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 31, 190-200
(1949)
107. Mac Gregor M.E. und Rayner P.H.W.:
Pink Disease and Primary Renal Tubular Acidosis. A Common
Cause.
Lancet 2, 1083-5 (1964)
108. Magistris F.:
Wundbehandlung mit Phenylhydrargyrum borium (Merfen).
Wiener Medizinische Wochenschrift 111, 274-5 (1961)
109. Mandema E., Arends A., van Zeijst J., van der Hem G.K.
und van der Slikke L.B.:
Mercury and the Kidney.
Lancet 1, 1266 (1963)
110. Massmann W.:
Beobachtungen beim Umgang mit Phenylquecksilberbrenzka-
techin.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 7,
9-13 (1957)
111. Massmann W. und Sprecher D.:
Die toxikologische Analyse des Quecksilbers.
Archiv für Toxikologie 16 (4), 264-77 (1957)
112. Matsumoto H., Koya G. und Takeuchi T.:
Fetal Minamata Disease. A Neuropathological Study of Two
Cases.
Journal of Pharmacology and Experimental Neurology 24,
563-74 (1965)

113. Matthes F.T., Kirschner R., Yow M. und Brennan J.C.:
Acute Poisoning Associated with Inhalation of Mercury Vapor.
Pediatrics (Springfield) 22, 675-688 (1958)
114. Matusiak W., Cefola M., dal Cortivo L. und Umberger C.J.:
Determination of Mercury in Biological Substances.
Analytical Biochemistry 8, 463-496 (1964)
115. Miketuková V. und Kácl K.:
Die spektrophotometrische Mikrobestimmung des Quecksilbers in Organen und im Blut.
Archiv für Toxikologie 20, 242-52 (1964)
116. Milner V.L., Klavano P.A., Jerstad A.L. und Gsonka A.:
(zit. nach Whitehead 1965)
Toxicology and Applied Pharmacology 3, 459-68 (1961)
117. Möller K.O.:
Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie.
Benno Schwabe & Co. Verlag Basel-Stuttgart, 4. Auflage (1961).
118. Moeschlin S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage 1964 (Nachdruck 1965)
119. Montaldo S.:
Su due casi di avvelenamento mortale da ossicianuro di mercurio.
Rassegna Medica Sarda 67, 411-23 (1964)
120. Mundinger F. und Gerhard H.:
Untersuchungen über die Verteilung der zur Hirntumordiagnostik verwendeten Radioisotope.
Acta Neurochirurgica (Wien) 11, 398-415 (1963)
121. Nigrovič V.:
Der Einfluß von Chelatbildnern auf das Verhalten von Quecksilber im Organismus.
Arzneimittelforschung 13, 787-92 (1963)
122. Nixon G.S. und Smith H.:
Hazard of Mercury Poisoning in Dental Surgery.
Journal of Oral Therapeutics and Pharmacology 1, 512-4 (1965)

123. Noe F.E.:
Chronic Mercurial Intoxication. A Review.
Industrial Medicine and Surgery 29, 559-64 (1960)
124. Nothdurft W.:
Über die maximale Arbeitsplatzkonzentration des Quecksilberdampfes.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz 9, 263-70 (1959)
125. Obura C.W.:
Pink Disease. Report of a Case.
British Dental Journal 119, 273-4 (1965)
126. Okinaka S., Yoshikawa M., Mozai T., Mizuno Y., Terao T., Watanabe H., Ogiwara K., Hirai S., Yoshino Y., Inose T., Anzai S. und Tsuda M.:
Encephalomyelopathy due to an Organic Mercury Compound.
Neurology (Minneapolis) 14, 69-76 (1964)
127. Passow H., Rothstein A. und Clarkson T.:
General Pharmacology of Heavy Metals.
Pharmacological Reviews 13, 185-224 (1961)
128. Presser W. und Florange W.:
Tödliche Vergiftung nach Injektion von Thermometerquecksilber.
Archiv für Toxikologie 14, 454-461 (1954)
129. Preussner S., Klöcking H.P. und Bast G.:
Chronisch-schleichende Quecksilbervergiftung in der zahnärztlichen Praxis.
Archiv für Toxikologie 20, 12-20 (1963)
130. Prokop O.:
Forensische Medizin
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin, 2. Auflage 1966, S. 624
131. Quinn J.L., Whitley J.E., Hudspeth A.S. und Watts F.C.:
An Approach to the Scanning of Pulmonary Infarcts.
Journal of Nuclear Medicine 5, 1-8 (1964)
132. Rahimo A.A. und Shimasaki W.W.:
Mercurial Necrosis of the Cheek. Report of a Case.
Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology 13, 54-8 (1960)

133. Reinwein H. und Anschütz F.:
Nierenschädigungen durch quecksilberhaltige Diuretika.
Münchener Medizinische Wochenschrift 103, 2506-11 (1961)
134. Boyle J.P.:
A Case of Mercury Poisoning Following the Use of Perchloride of Mercury.
Australian and New Zealand Journal of Surgery 34, 71-2 (1964)
135. Schneider M.:
Einführung in die Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 15. Auflage (1964)
136. Schörcher C. und Löblich H.J.:
Elektronenmikroskopische Nierenbefunde bei akuter Sublimatvergiftung.
Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie 333, 578-96 (1960)
137. Schrager G.O.:
Acute Mercury Poisoning in a Child Following Contact with Marine Antifouling Paint.
Journal of Pediatrics (St. Louis) 65, 780-2 (1964)
138. Schulz E. und Beskind H.:
Systemic Deposition of Metallic Mercury.
Journal of Pediatrics (St. Louis) 57, 733-7 (1960)
139. Schulze W.:
Röntgenologische Studien nach Aspiration von metallischem Quecksilber.
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 89, 24 1958
140. Scott E.P.:
The Medical Bag: Another Source of Accidental Poisoning.
Clinical Pediatrics 3, 706-8 (1964)
141. Sher D.A. und Neff W.S.:
Mercury Intoxication and the Nephrotic Syndrome.
Minnesota Medicine 47, 1457-9 (1964)
142. Shoemaker H.A.:
The Pharmacology of Mercury and its Compounds.
Annals of the New York Academy of Science 65, 504 (1957)

143. Simon R.M. und Gerstmann K.E.:
Renal Insufficiency Following Administration of a Mercurial Diuretic.
New York State Journal of Medicine 60, 558-61 (1960)
144. Simonsen D.G.:
Determination of Mercury in Biologic Materials.
American Journal of Clinical Pathology 23, 789-97 (1953)
145. Sjöstrand B.:
Simultaneous Determination of Mercury and Arsenic in Biological Materials by Activation Analysis.
Analytical Chemistry 36, 814 (1964)
146. Smith A.D.M. und Miller J.W.:
Treatment of Inorganic Mercury Poisoning with N-acetyl-D,L-penicillamine.
Lancet 1, 640-2 (1961)
147. Sollmann T.:
(zit. nach Bidstrup 1964)
A Manual of Pharmacology, 8th ed. Saunders, Philadelphia, p. 1310 (1957)
148. Sollmann T. und Schreiber M.E.:
Chemical Studies of Acute Poisoning from Mercury Bichloride.
Archives of Internal Medicine 57, 46-62 (1936)
149. Spreng M.:
Über Probleme von Nebenwirkungen durch Amalgam-Zahnf  llungen.
Die Medizinische Welt 36, 1797-800 (1963)
150. Stejskal J.:
Acute Renal Insufficiency in Intoxication with Mercury Compounds III. Pathological Findings.
Acta Medica Scandinavica 177, 75-84 (1965)
151. Stock A.:
Der Quecksilbergehalt des menschlichen Organismus.
Biochemische Zeitschrift 304, 73-80 (1940)
152. Stock A.:
Der Quecksilbergehalt im menschlichen Organismus II.
Biochemische Zeitschrift 316, 108-22 (1943)
153. Stutte H. und Groh I.:
Zur Neuropathologie der Quecksilbervergiftung im Kindesalter.
Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete 29, 464-74 (1961)

154. Swensson A., Lundgren K.D. und Lindström O.:
Distribution and Excretion of Mercury Compounds after
Single Injection.
Archives of Industrial Health 20, 432-43 (1959 a)
155. Swensson A., Lundgren K.D. und Lindström O.:
Retention of Various Mercury Compounds after Subacute Ad-
ministration.
Archives of Industrial Health 20, 467-72 (1959 b)
156. Tamir M., Bornstein B., Behar M. und Chwat M.:
Mercury Poisoning from an Unsuspected Source.
British Journal of Industrial Medicine 21, 299-303 (1964)
157. Taugner R., Iravani J., zum Winkel K. und Aslam M.:
Die Verteilung von Hg^{203} -Mersalyl und Hg^{203} -Chlormerodrin
in der Niere, untersucht mit Hilfe der Gefrierschnitt-
Autoradiographie.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie
und Pharmakologie 244, 539-49 (1963)
158. Teisinger J. und Fiserova-Bergerova V.:
Pulmonary Retention and Excretion of Mercury Vapors in Man.
Industrial Medicine and Surgery 34, 580-4 (1965)
159. Teng C.T. und Brennan J.C.:
Acute Mercury Vapor Poisoning. A Report of Four Cases.
Radiology (Syracuse) 73, 354-61 (1959)
160. Thomas F.:
Empoisonnement criminel par administration d'un lavement
au sublimé corrosif.
Annales de médecine légale et de criminologie, police
scientifique et toxicologie 33, 123-9 (1953)
161. Timm F., Naundorf Ch. und Kraft M.:
Zur Histochemie und Genese der chronischen Quecksilberver-
giftung.
Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbe-
hygiene 22, 236-45 (1966)
162. Tokuomi H., Okajima T., Kanai J., Tsunoda M., Ichiyasu Y.,
Misumi H., Shimomura K. und Takaba M.:
Minamata Disease.
World Neurology 6, 536-44 (1961)
163. Tompsett S.L. und Smith D.C.:
Mercury in Biological Materials.
Journal of Clinical Pathology 12, 219-21 (1959)

164. Tsuda M., Anzai S. und Sakai M.:
Organic Mercury Poisoning. A Case Report.
Yokohama Medical Bulletin 14, 287-96 (1963)
165. Turrian H., Grandjean E. und Turrian V.:
Industriehygienische und medizinische Untersuchungen in
Quecksilberbetrieben.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 86, 1091-96
(1956)
166. Ulfvarson U.:
Distribution and Excretion of Some Mercury Compounds
after Long-term Exposure.
Internationales Archiv für Gewerbepathologie und Gewerbe-
hygiene 19, 412-22 (1962)
167. Válek A.:
Acute Renal Insufficiency in Intoxication with Mercury
Compounds I,II.
Acta Medica Scandinavica 177, 63-74 (1965)
168. Vignoli L., Guillerme R., Badre R., Morel M.C. und Ardorino J.:
Etat actuel des connaissances sur les diverses formes d'intoxi-
cation par la vapeur de mercure.
Archives des Maladies Professionnelles, de Médecine du Travail
et de Sécurité Sociale 24, 709-18 (1963)
169. Voigt G.E.:
Histochemische Untersuchungen über die Verteilung des Queck-
silbers bei experimenteller Sublimatvergiftung.
Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica 43, 321-9
(1958)
170. Voigt G.E.:
Histochemical Examination of the Mercury in the Intestinal
Wall in Mercury Sublimate Poisoning.
Acta Histochemica, Zeitschrift für Histologische Topochemie
14, 315-20 (1962)
171. Voigt G.E. und Adebahr G.:
Histochemische Untersuchungen über den Verbleib des Queck-
silbers bei der experimentellen Sublimatvergiftung.
Klinische Wochenschrift 41, 558-63 (1963)
172. Wang Y., Westermann M.P. und Heinle E.W.:
Spleen Function Study with 1-Mercury-2-hydroxypropane Labeled
with Mercury 197.
Journal of the American Medical Association 194, 1254-6 (1965)

173. Whitehead K.P.:
Organic Mercury Compounds.
Annals of Occupational Hygiene 8, 85-9 (1965)
174. Wilson R.:
Mercurial Poisoning and Aplastic Anaemia.
British Medical Journal 2, 1534 (1966)
175. Young, E.:
Ammoniated Mercury Poisoning. The Absorption of Mercury
from Ointments.
British Journal of Dermatology 72, 449-55 (1960)
176. Zollinger H.W.:
Autoptische und experimentelle Untersuchungen über Lipoid-
nephrose.
Schweizerische Zeitschrift für allgemeine Pathologie und
Bakteriologie 18, 155-69 (1955)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig möchte ich für seine liebenswürdige Unterstützung den besten Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Geldmacher- v. Mallinckrodt herzlich für jederzeit gewährten Rat, Hilfe und Förderung.

Lebenslauf

Geboren am 24.8.1943 in Unterasbach bei Nürnberg als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Hümmer und seiner Frau Erika, geb. Zensch, besuchte ich die Volksschule meiner Heimatgemeinde und seit 1953 das humanistische Neue Gymnasium in Nürnberg. Nach der Reifeprüfung begann ich im Wintersemester 1962/63 das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, wo ich auch die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ablegte.

Während des klinischen Studienabschnitts war ich je ein Semester an den Universitäten Wien und Graz immatrikuliert, um anschließend wieder nach Erlangen zurückzukehren. Hier bestand ich am 26. 7. 1968 das medizinische Staatsexamen.

Erlangen, den 26. 7. 1968

Hans Peter Hümmer

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
